

Hipotireoidismo Congênito

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 12 de setembro de 2005

Participante: Maciel LMZ

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Os dados para a elaboração desta diretriz foram coletados da revisão de artigos da literatura e de *guidelines* publicados pela *European Society of Pediatric Endocrinology*, *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, *U.S. Preventive Services Task Force*, *New England Congenital Hypothyroidism Collaborative*, *American Academy of Pediatrics*.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Apresentar as etiologias, as principais recomendações do diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo congênito. Abordagem na triagem neonatal da doença.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito representa uma das causas mais freqüentes de retardo mental, que pode ser prevenida com o diagnóstico precoce e tratamento adequado. Resulta de uma produção inadequada de hormônio tireoidiano decorrente de diversas causas:

- Deficiência em iodo (cretinismo endêmico): considerada a causa mais freqüente, quando se analisam as diferentes populações e que pode ser erradicada com a suplementação de iodo¹(D);
- Disgenesia tireoidiana (agenesia, ectopia, hipoplasia). Causa mais prevalente, em áreas suficientes em iodo, representando 85% dos casos;
- Dishormonogênese. São defeitos herdados por herança autossômica recessiva e representam 10% a 15% dos casos. Vários são os defeitos de síntese: defeitos na bomba de iodeto (proteína NIS)²(D), na organificação do iodeto por deficiência de peroxidase³(C) ou na geração de H₂O₂⁴(C), defeitos qualitativos ou quantitativos da tireoglobulina⁵(D), deficiência da deiodinase⁶(D);
- Distúrbios hipotálamo-hipofisários: resistência ao hormônio estimulante de TSH (TRH)⁷(C), deficiência isolada de hormônio estimulante da tireóide (TSH)⁸(C), ou hipopituitarismo⁹(C) e representando, em conjunto, menos que 4% dos casos;
- Resistência ao TSH: causa rara resultante de mutações inativadoras¹⁰(D) do gene que expressa o receptor de TSH;
- Resistência ao hormônio tireoidiano: distúrbio raro com espectro clínico variável decorrente de diminuição da responsividade aos hormônios tireoidianos¹¹(D).

A prevalência é de aproximadamente 1:3.500, valor que é bem menor quando comparado às causas de origem central (1:100.000). Existe variabilidade quanto à prevalência entre os grupos étnicos¹²(A): é consideravelmente menos prevalente entre os negros americanos (1:17.000, na Georgia, 1:10.000, no Texas); mais prevalente entre os hispânicos (1:2.700), podendo documentar-se prevalência tão alta quanto 1:141 nascidos vivos entre as crianças com Síndrome de Down¹³(D). De uma maneira geral, a razão entre os sexos é de um afetado do sexo masculino para 2,3 do sexo feminino.

Na criança normal, o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide fetal começa a ter atividade a partir da 12ª semana de vida intra-uterina, porém quantidades significantes do hormônio tireoidiano só serão detectadas no soro fetal por volta da 20ª semana de vida intra-uterina e o eixo estará maduro no final da gestação da criança a termo. Imediatamente após o parto, ocorre elevação abrupta do TSH no recém-nascido, possivelmente, em resposta à menor temperatura exterior, porém nos prematuros, esta resposta é menor e inversamente relacionada ao grau de prematuridade.

As crianças gravemente afetadas, em geral com agenesia tireoidiana, não identificadas precocemente, poderão mostrar fâcies grosseiro característico, com nariz em sela; cabelos escassos; língua protusa; pele fria e marmórea; hérnia umbilical; fontanela posterior ampla; engasgos freqüentes; constipação; sendo a icterícia neonatal prolongada, o sinal mais precoce. Entretanto, este diagnóstico clínico do hipotireoidismo no período neonatal é raramente feito ao nascimento¹²(A). Isto se deve à passagem placentária do T4 materno¹⁴(C), que é transferido em quantidades suficientes e protege a criança afetada das conseqüências graves da deficiência de T4 intra-útero. Se esta condição permanecer sem diagnóstico e tratamento adequado, além das alterações descritas acima, haverá atraso no crescimento somático e no desenvolvimento neuromotor e retardo mental em graus variados. Outras anormalidades neurológicas podem ocorrer e incluem espasticidades, falta de coordenação, tremores e movimentos involuntários.

ESTRATÉGIAS PARA A TRIAGEM NEONATAL DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

A triagem neonatal deverá ser realizada em recém-nascido entre o 3º e o 6º dias de vida¹³(D) ou até o 5º dia, segundo a Sociedade Européia de

Endocrinologia Pediátrica¹⁵(D). O teste consiste na realização da dosagem do TSH e/ou T4Total (T4T) em amostras de sangue seco em papel de filtro retiradas do calcanhar do recém-nascido.

TRIAGEM NEONATAL COM TSH

O Canadá, a Europa e muitos outros países adotaram o ensaio de TSH como o teste inicial. Esta estratégia tem vantagens em relação ao uso do T4T, principalmente em áreas com deficiência em iodo, pois as crianças mais susceptíveis à falta de iodo apresentarão valores de TSH mais elevados¹⁶(D).

Os níveis de corte para reconvoar as crianças variam entre os programas. De um modo geral, em crianças com mais de 48 horas de vida e valores de TSH neonatal menores que 10mUI/L de sangue total, nenhum seguimento é feito. Resultados de TSH entre 10 e 20 mUI/L determinam a solicitação de uma segunda amostra do calcanhar e, na maioria das vezes, este 2º resultado virá normal. Entretanto, quando o resultado do TSH neonatal for > 20 mUI/L, solicita-se que a criança compareça para consulta clínica e os testes de função tireoidiana deverão ser realizados em amostras de soro. A maioria das crianças com valores de TSH neo > 20 mUI/L apresentará a doença, mas é importante descartar uso de drogas antitireoidianas pela mãe ou de soluções iodadas em berçário, ou detectar o hipotireodismo materno que poderá levar à passagem placentária de auto-anticorpos bloqueadores da tireóide fetal, como causas de hipotireoidismo transitório¹⁷(C).

Em crianças cujo teste foi realizado com menos de 48 horas, níveis de corte apropriados deverão ser utilizados¹⁸(C).

TRIAGEM NEONATAL COM T4 E TSH

A maioria dos programas americanos utiliza a dosagem de T4T como teste inicial. A dificuldade desta estratégia é definir o valor de corte, que geralmente é fixado no percentil 10%, pois ele deverá ser baixo o suficiente para minimizar os falso-positivos e alto o suficiente para detectar as crianças afetadas que possam ter concentrações de T4T acima do percentil escolhido. Nesta estratégia, só serão realizadas as dosagens de TSH nas crianças cujos valores de T4T estiverem abaixo deste corte. A triagem com T4T oferece vantagens, principalmente quando existe alta hospitalar precoce, pois ele ainda permitirá detectar o hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário e detectar afetados que apresentam elevação tardia do TSH. Entretanto, valores de T4T baixos com TSH normal poderão também ocorrer em outras condições: a) deficiência da globulina transportadora de tiroxina, b) na prematuridade, c) na Síndrome do T3 baixo. Em programas que utilizaram esta estratégia, somente 8 de 19 casos de hipotireoidismo central foram detectados pela triagem, sete foram detectados clinicamente antes da triagem e quatro, apesar dos níveis baixos de T4T, não foram diagnosticados¹⁹(A).

AMOSTRAS DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS OU DOENTES OU TRANSFUNDIDOS

Crianças prematuras, especialmente as nascidas antes da 32ª semana de gestação, são particularmente susceptíveis a apresentar o hipotireoidismo transitório e, frequentemente, apresentam valores de T4T e TSH baixos durante as primeiras semanas após o nascimento, seguidos de elevação do TSH. Desta forma, o teste de triagem deverá ser realizado na primeira

semana de nascimento e repetido na data que completariam 32 semanas de gestação¹⁵(D). Considera-se que as crianças pré-termo deverão colher uma segunda amostra após 2 a 4 semanas da primeira amostra²⁰(A).

Recomenda-se que crianças prematuras ou doentes, após o uso de dopamina, repitam o teste em 7 ou 14 dias.

O teste de triagem deverá ser realizado antes de eventuais transfusões sanguíneas.

CONFIRMAÇÃO DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL

Os testes de triagem não são testes diagnósticos. Assim, os resultados alterados deverão ser confirmados em amostras sanguíneas colhidas por punção venosa e processadas com métodos quantitativos de rotina, quando deverão ser dosadas as concentrações séricas de TSH e T4T ou Livre.

Embora o objetivo da triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito seja detectar precocemente a doença e iniciar o tratamento dentro dos primeiros 15 dias de vida, testes adicionais poderão ser solicitados para determinar se a condição é permanente ou transitória.

Nos casos de hipotireoidismo transitório decorrente da passagem placentária de anticorpos bloqueadores do receptor de TSH da mãe para o filho²¹(D), o tratamento com L-T4 é indicado²²(C). Estes anticorpos são degradados em período de três a seis meses, assim, a terapia com L-T4 deverá ser descontinuada progressivamente.

Em muitos casos, é impossível definir se o hipotireoidismo é permanente ou transitório. Nesta situação, é melhor conduzir o caso como se fosse um hipotireoidismo permanente^{23(B)} e, após os dois anos de tratamento, descontinuar por um mês o tratamento e monitorar a criança com coletas seriadas de TSH e T4.

A definição da etiologia do hipotireoidismo poderá ser feita com a realização da cintilografia tireoidiana com ^{99m}Tc ou ¹²³I, que será útil para detectar tireóide em localização ectópica, sublingual, ou pelo ultra-som, que é o método de escolha para a detecção da presença da glândula^{21(D)}.

Outros testes diagnósticos para se estabelecer a etiologia da doença, definitiva ou transitória, poderão ser realizados, incluindo: dosagens de tireoglobulina, teste do perclorato e determinação do iodo urinário.

TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

A administração de levo-tiroxina Sódica (L-T4) é o tratamento de escolha, em que pese ser o T3 o hormônio mais ativo. Porém, o T3 no cérebro é derivado principalmente da monodeodinação do T4 local. A dose média a ser utilizada é de 10-15 µg/kg/dia^{24(B)}. Crianças com concentrações séricas de T4T muito baixas, menor que 5µg/dL, ou indetectáveis deverão receber 50 µg/dia. Somente comprimidos de tiroxina deverão ser utilizados, uma vez que não existe aprovação de soluções líquidas do hormônio. Os comprimidos deverão ser macerados e dissolvidos com pequena quantidade de leite ou água e administrado à criança.

A fusão prematura das fontanelas, uma complicação relatada no hipertireoidismo perinatal, que é vista em filhos de mães com hipertireoidismo, nunca foi relatada em crianças com a doença, tratadas com doses de 10-15 µg/kg/dia de L-T4. As doses deverão ser reajustadas de acordo com a resposta da clínica ao tratamento e as concentrações de TSH e T4T. Os níveis de T4T deverão ser mantidos na metade superior da faixa de normalidade nos primeiros 3 anos, geralmente acima de 10 µg/dL^{25(D)}, enquanto as concentrações de TSH, quando repetidas e confirmadas abaixo da faixa normal, sugerem hipertratamento e justificam uma diminuição da dose. Crianças com dishormonogênese, em geral, irão requer menores doses que aquelas com disgenesia^{16(D)}.

Existem claras evidências de que aquelas crianças com concentrações baixas de T4T, abaixo de 10µg/dL, durante o primeiro ano de vida, particularmente com TSH acima de 15µUI/mL, apresentam QI mais baixos do que aquelas mantidas com concentrações de T4T mantidos em níveis mais elevados^{26(C)}.

SEGUIMENTO DAS CRIANÇAS AFETADAS

As crianças afetadas deverão ter supervisão médica freqüente durante os 3 primeiros anos de vida. Existe, nas crianças hipotireoidianas, um maior risco de outras anormalidades congênicas que ocorrem em torno de 10% desta população em contraposição aos 3% observados na população geral. Anormalidades cardíacas são as mais freqüentes e incluem defeitos dos septos atrial e ventricular e estenose pulmonar.

As concentrações séricas de T4T e de TSH deverão ser realizadas:

- após 2 e 4 semanas do início do tratamento;
- a cada 1 a 2 meses no primeiro ano de vida;
- a cada 2 a 3 meses entre o 1º e o 3º anos de vida;
- a cada 3 a 12 meses até que o crescimento se complete;
- ou em menores intervalos, quando não existe boa aderência ao tratamento ou concentrações alteradas dos hormônios são obtidas.

O ideal é manter os valores de T4T na metade superior do normal, 10-16 µg/dL, os níveis de T4Livre vão depender do método utilizado, mas geralmente entre 1,4 a 2,3 µg/dL e os valores de TSH na faixa normal²⁷(B).

Recomenda-se que as crianças afetadas sejam avaliadas periodicamente por um psicólogo treinado e façam a avaliação audiométrica nos primeiros 2 meses de idade¹⁵(D), pois a prevalência de déficit auditivo é 10 vezes maior nas crianças com hipotireoidismo²⁸(C).

RERERÊNCIAS

1. Boyages SC. Clinical review 49: Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:587-91.
2. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000;80:1083-105.
3. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997;17:411-22.
4. De Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J Biol Chem* 2000;275:23227-33.
5. Medeiros-Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev* 1993;14:165-83.
6. Medeiros-Neto G. Defeito hereditário no sistema iodotirosil-desalogenase. In: Geraldo Medeiros-Neto, ed. *Moléstias hereditárias do sistema tiróideo*. São Paulo: Roca;1996. p.167-84.
7. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1561-5.
8. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Tatsumi K, Hashimoto T, Furuyama J, Miyai K, et al. Deoxyribonucleic acid analyses of five families with familial inherited thyroid stimulating hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:792-6.
9. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
10. Refetoff S, Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y. Resistance to thyrotropin and other abnormalities of the thyrotropin receptor. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:97-122.
11. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:348-99.
12. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94:700-5.
13. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Disponível em: <http://>

- www.ctfphc.org/abstracts_printable/Ch18abs.htm.
14. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-6.
 15. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Working Group for Neonatal Screening in Paediatric Endocrinology of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:13-4.
 16. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998;8:1185-92.
 17. Zakarija M, McKenzie JM, Eidson MS. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1239-46.
 18. Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergada C. Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. *J Med Screen* 2000;7:78-81.
 19. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986; 109:959-64.
 20. LaFranchi SH, Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1985;76:734-40.
 21. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines. *Thyroid* 2003;13:91-2.
 22. Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980;303:738-41.
 23. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1997;100:E6.
 24. Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1989;83:785-9.
 25. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983;102:653-4.

26. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984; 104:539-44.
27. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:222-7.
28. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Debruyne F, Dooms L, Eggermont E, Eeckels R. Sensorineural hearing loss in sporadic congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1983;58:419-22.