

Correlação Entre Níveis de Iodúria e TSH Colhido em Cordão Umbilical de Recém-Nascidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo

**Maria Lúcia D'Arbo Alves
Rui M. de Barros Maciel
Ilda Kunii
Nassim Iazigi**

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (MLDA, NI), Ribeirão Preto, SP; e Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (RMBM, IK), São Paulo, SP.

*Recebido em 15/03/04
Revisado em 01/09/04 e 24/03/05
Aceito em 23/06/05*

RESUMO

A forma mais eficaz e segura de se diagnosticar o hipotireoidismo congênito (HC) é através dos programas de rastreamento neonatal com dosagens sanguíneas do hormônio tireotrófico (TSH). Está estabelecido que a incidência de HC varia entre 1:2.300 – 1:5.000 nascimentos, sendo mais elevada em áreas de carência iódica. Complementando o programa de rastreamento para HC desenvolvido entre a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) e a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), dosou-se iodo em amostras urinárias de 141 recém-nascidos (RN) de Ribeirão Preto, sendo 87 meninos e 54 meninas. Os resultados de TSH não indicaram casos de HC, embora um elevado número de crianças (0,96%) tenha sido convocado para novos testes. As iodúrias variaram entre 2,1 e 194µg/l, (média de 58,3±36,2µg/l). Não foram observadas diferenças entre os valores de iodo urinário dos RN segundo o sexo ou idade gestacional. Foi encontrada correlação negativa entre iodúria e TSH de sangue de cordão umbilical ($r = -0,20$, $p = 0,02$). (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:516-520)

Descritores: Iodúria; Hipotireoidismo congênito; Hipertirotropinemia transitória; TSH de cordão umbilical

ABSTRACT

Correlation Between Urinary Iodine Levels and TSH of Umbilical Cord from Newborns of the University Hospital at the School of Medicine from Ribeirão Preto, São Paulo.

The safest and most efficient way to diagnose congenital hypothyroidism (CH) is through screening programs using serum thyroid stimulating hormone (TSH). CH occurs in one in 1:2,300 – 1:5,000 births but higher rates are found in iodine-deficient areas. Iodine was measured in the urine of 141 newborns (87 males and 54 females) from Ribeirão Preto to complement the screening program developed by the School of Medicine of Ribeirão Preto (FMRP-USP) and Federal University of São Paulo (UNIFESP). TSH values did not disclose any case of CH, although we have seen an elevated ratio (0.96%) of calls for retests. The iodine urinary levels ranged from 2.1 to 194µg/l (mean 58.3±36.2µg/l). No differences between the levels of urinary iodine and gender or gestational ages were observed. A negative correlation between urinary iodine and TSH of blood from umbilical cord was found ($r = -0.20$, $p = 0.02$). (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:516-520)

Keywords: Urinary iodine; Congenital hypothyroidism; Transitory hyperthyrotropinemia; TSH of umbilical cord

O HORMÔNIO TIREOIDEANO É ESSENCIAL para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Sua deficiência, na vida fetal ou logo após o nascimento, mantém as características infantis do cérebro (1-3). Os sintomas e sinais clínicos do hipotireoidismo congênito (HC) geralmente são escassos

nas primeiras semanas de vida, sendo seu diagnóstico raramente aventado (4,5). A introdução de rastreamento neonatal sistemático para HC resultou em detecção e tratamento precoce das crianças afetadas (5,6).

A incidência do HC varia de 1:2.300 a 1:5.000 nascidos brancos e 1:3.500 nascidos negros (6). Porém, em áreas de carência de iodo essa incidência é maior, chegando a 1:200 no Zaire. Em adição, os programas de rastreamento identificaram outras crianças com distúrbios transitórios da função tireoideana como hipertireotropinemia ou hipotireoidismo (7). A etiologia destas últimas entidades são apenas parcialmente entendidas, sendo a deficiência de iodo aventada (8), pois são relatadas, principalmente, em áreas limítrofes de carência iódica (9-11), e podem ser corrigidas pela suplementação de iodo (12).

Com a instalação do programa de rastreamento neonatal de HC no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em associação com a Universidade Federal de São Paulo, entre 1985 e 1990, cumprindo a lei estadual 3.915 (14/11/1983), que dispõe da obrigatoriedade do diagnóstico precoce do HC (13), complementamos a avaliação da função tireoideana dos recém-nascidos (RN) com a dosagem de iodo urinário em um grupo dessas crianças. Objetivamos: 1) determinar a iodúria de crianças nascidas no HCFMRP; 2) inferir o nível de iodação dessa população e o cumprimento da lei federal 6150 (03/12/1974), que dispõe sobre a obrigatoriedade da iodação do sal de cozinha no Brasil, destinado ao consumo humano (14); 3) determinar as repercussões dessa iodação sobre a tireóide fetal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 15.112 recém-nascidos (RN), sendo 7.797 (52%) do sexo masculino, 7.328 (48%) do sexo feminino e 6 de sexo indefinido ao nascimento.

Foi colhido sangue total de cordão umbilical em papel de filtro especial para dosagem de TSH, que foi dosado na Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP. Entre os anos de 1985 e 1987, totalizando 8.431 RN (55,7%), a dosagem foi realizada pela técnica de duplo anticorpo, com valor crítico de corte 30uIU TSH/ml (15). A partir de 1988 até 31 de dezembro de 1990, a técnica empregada passou a ser a imunofluorimetria (16), com valor crítico de corte 20uIU TSH/ml, com estudo de 6.681 RN (44,3%).

Cerca de 145 RN (0,96%) apresentaram dosagem de TSH acima do valor de corte do método, durante todo o período estudado (1985-1990), tendo sido convocados para coleta de sangue em veia pe-

riférica e dosagens de TSH e T4, realizada no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Durante o ano de 1988 foram estudados 141 RN quanto à excreção urinária de iodo, sendo 87 (62%) do sexo masculino e 54 (38%) do feminino. Foram RN que permaneceram hospitalizados para observação por mais de 24 horas, quando a rotina da maternidade do HCFMRP é de 6 horas, ou por serem filhos de primigestas ou nascidos de parto cesárea. Todas as gestantes desse grupo eram saudáveis, não fumantes, não adidas a drogas e não usando nenhuma medicação tireoideana (17).

A idade gestacional média dos 141 RN foi 38,2 semanas e o peso corporal médio 3.005,4 gramas.

Para a coleta de iodo urinário, o degermante iodo empregado nos centros obstétrico, cirúrgico e berçários do HCFMRP foi substituído por um derivado quaternário de amônia, durante o período de estudo. As dosagens de iodo urinário, em amostras de urina de 24 horas, foram realizadas no Laboratório Central do HCFMRP pela reação de Sandell-Kolthoff (18), precedida da digestão da urina pelo persulfato de amônio (19).

O processo de coleta de urina de 24 horas dos recém-nascidos hospitalizados foi realizado segundo as normas vigentes no HCFMRP para esse procedimento.

A depuração renal de iodo é constante e flutua com a concentração plasmática de iodo orgânico. A quantidade de iodo excretado por grama de creatinina em uma amostra urinária é representativa do total urinário excretado, desde que a excreção renal de creatinina não sofra grandes flutuações (20-23). Apesar da creatinúria ter sido avaliada por nós, nas mesmas amostras, a relação iodúria/creatinúria não foi utilizada pois o coeficiente dessa relação não foi menor que a concentração de iodo urinário isolada (24).

Correlacionamos os valores de TSH em sangue de cordão umbilical e os resultados de iodúria pelo coeficiente de correlação de postos de Spearman, método não paramétrico mais sensível (robusto) para valores atípicos (25).

RESULTADOS

Entre os 15.131 RN estudados, 145 (0,96%) apresentaram valor de TSH em sangue de cordão umbilical acima do valor de corte dos métodos empregados, sendo um único caso acima de 100uIU/ml. No entanto, esta criança não pôde ser reavaliada pois foi a óbito precocemente. Nas demais, a coleta afastou o diagnóstico de HC.

Dos 141 RN que tiveram amostra urinária colhida, um único apresentou TSH igual a 19,4uIU/ml e o reteste também afastou HC.

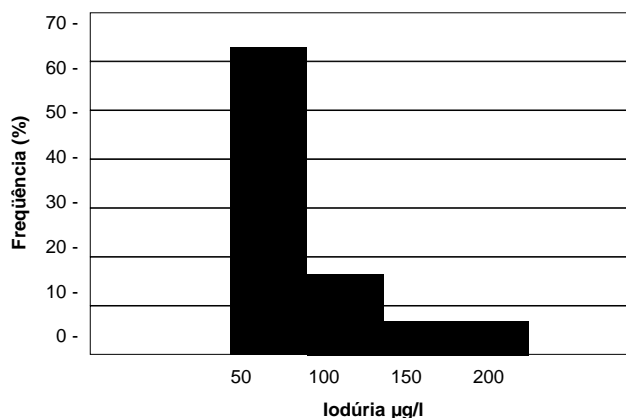


Gráfico 1. Distribuição dos valores de iodúria de 141 recém-nascidos do HCFMRP-USP.

Os valores de iodo urinário encontrados variaram entre 2,1 e 194µg/l, com média 58,3±36,2µg/l. No sexo masculino a iodúria variou entre 2,1 e 165µg/l e no feminino entre 12 a 194µg/l com médias 53,7±34,8µg/l e 72,9±38,8µg/l, respectivamente. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos valores de iodúria segundo o sexo ou a idade gestacional da criança (gráfico 1).

Foi encontrada correlação negativa entre os valores de Iodúria e os de TSH dosado em sangue total de cordão umbilical, ($r = -0,20$, $p = 0,02$) (gráfico 2).

DISCUSSÃO

A glândula tireóide presente nos mamíferos é um órgão endócrino capaz de concentrar iodo plasmático e retorná-lo aos tecidos na forma de hormônio ativo.

A ingestão diária de iodo é muito variável em todo o mundo, e dependente do conteúdo de iodo no solo, na água e das preferências dietéticas culturalmente estabelecidas.

Estudos populacionais para avaliar a adequação de ingestão de iodo são bastante difíceis de ser conduzidos. Assim, emprega-se como parâmetro a excreção de iodo na urina, maior fonte de excreção de iodo do organismo e que permite inferir sobre sua ingestão (26).

A prevenção da deficiência de iodo ainda é um problema mundial (27). A Comissão Internacional para Controle das Desordens por Deficiência de Iodo da OMS recomenda iodo-profilaxia universal, instituída gradualmente em países com deficiência grave (28-30). Para essa Comissão, os custos totais dessa profilaxia universal são muito menores quando comparados aos custos sociais do bócio e cretinismo (31-33).

Enquanto a introdução do rastreamento neonatal sistemático para HC resultou na detecção e tratamento precoce do hipotireoidismo, identificou-se também crianças com distúrbios transitórios da tireóide. A suplementação dietética deficiente de iodo acompanha-se de elevada taxa de reconvocação nos programas de rastreamento neonatal, principalmente por TSH elevado transitoriamente (falso-positivo) ou persistentemente elevado e progressivamente revertendo para a normalidade (hipertireotropinemia transitória). Em crianças e adultos esse quadro corresponde a hipotireoidismo compensado. Sugere-se, assim, que a deficiência de iodo, ainda que moderada, acompanha-se de alterações transitórias da função tireoideana em recém-nascidos e crianças pequenas, enquanto em jovens e adultos pode não haver elevação do TSH sérico. Esses dados confirmam que a população mais susceptível em áreas de carência iódica é o recém-nascido, período da vida em que ocorre maturação do sistema nervoso.

Desde que a concentração urinária de iodo em amostra aleatória de urina é diretamente relacionada com a ingestão diária de iodo, tendo seus valores já pré-estabelecidos em adulto, ela também pode ser utilizada em recém-nascidos de amostras populacionais (32).

O Ministério da Saúde realizou inquéritos nacionais sobre a ocorrência de bócio entre escolares brasileiros em 1955 (ocorrência média de 24,6%) (33), em 1975 (ocorrência média de 14,7%) (34), em 1995 (prevalência média < 5% na maioria dos estados brasileiros litorâneos, e percentual significativo na parte oeste do Brasil) (34).

A iodúria, avaliada concomitantemente, nesse último inquérito, mostrou 4 municípios com excreção

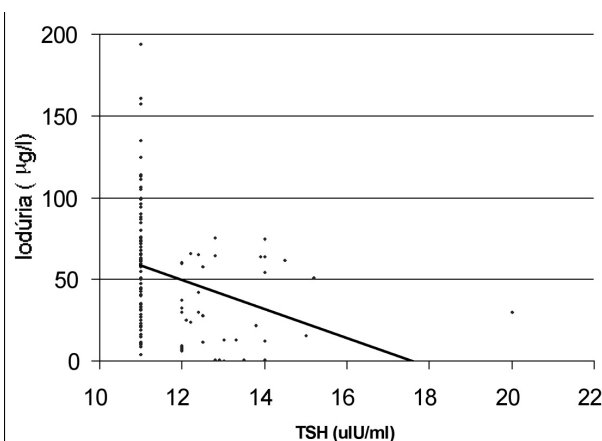


Gráfico 2. Correlação entre as concentrações de TSH em sangue de cordão umbilical e iodúria de 141 recém-nascidos do HCFMRP-USP.

menor que 50µg/l (carência grave) e 116 municípios com excreção entre 51 e 100µg/l (carência leve) (35).

Em maio-junho de 2000 foi realizado novo levantamento em 21 municípios sentinelas, nos quais no inquérito anterior detectou-se carência iódica grave, sendo que 86,5% apresentavam iodúria superior a 300µg/l (limite superior recomendado). Nesses municípios encontrou-se ainda que 50% das amostras de sal de cozinha empregadas tinham mais que 60mg de iodo por kg de sal (valores padronizados em 40-60mg/kg de sal no final dos anos 90 e posteriormente alterado para 40 a 100mg/kg de sal a pedido dos produtores de sal) (36).

Este trabalho encontrou iodúria média de 58,3 ± 35,7µg/l, abaixo do limite de 100µg/l recomendado (33,36-38), que foi intermediário entre os encontrados em Rotterdã, Países Baixos (litoral) e que são próximos aos de Toronto (Canadá) – 162µg/l – e aos de Friburgo, Alemanha (área continental) – 11µg/l – nessa época (31). Entretanto, a grande maioria de nossos recém-nascidos apresentou iodúria abaixo do valor de corte padronizado (32-35). Delange e cols. encontraram iodúria máxima de 190µg/l para RN, afirmando que valores superiores deveriam ser decorrentes de contaminação iódica (8). Um único RN deste grupo estudado apresentou iodúria de 194µg/l, e acreditamos ter havido contaminação por iodo durante o processo de coleta.

Observamos ainda que a taxa de convocação para retestes no programa de rastreamento neonatal, durante o período de estudo, foi 0,96%, o que representa um valor alto (0,07% em Estocolmo, 0,11% em Roma, 0,21% em Bruxelas, 0,89% em Friburgo) (32), sugerindo a ocorrência de casos de Hipertiroproteinemia Transitória com frequência maior que a esperada em nosso Programa de Rastreamento Neonatal para HC.

Bourdoux e cols. (39) consideram que o rastreamento neonatal para HC avaliando TSH seja mais fidedigno e por si só suficiente para se inferir sobre a iodação de uma região territorial.

CONCLUSÕES

Não foi detectado nenhum caso de HC na maternidade do HCFMRP durante o período estudado. Um caso suspeito não pode ser reavaliado por óbito precoce.

A ocorrência de HC é aleatória e esse fato pode ser observado, com maior ou menor variação nos programas de rastreamento neonatal para HC instituídos ao redor do mundo.

Foi observada elevada taxa de convocação para retestes (0,96%) na pesquisa de HC no período de

estudo, além do número elevado de casos de hipertiroproteinemia transitória, que espera encontrar-se em áreas de carência iódica.

A excreção urinária de iodo apresentou valores abaixo do recomendado internacionalmente na maioria dos RN avaliados durante o período de estudo.

Esses dados permitem inferir que durante o período de estudo, a população de RN avaliada encontrava-se submetida a carência limitrofe de iodo.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, CAPES, FAEPA, técnicos e funcionários dos Laboratórios Central, Medicina Nuclear, Gastro e Endocrinologia do HCFMRP, à enfermagem dos Centros Obstétrico, Cirúrgico, berçários e ambulatório de Pediatria do HCFMRP, ao Dr. Antonio Sérgio Trócoli, à época diretor do Laboratório Central do HCFMRP, à Profa. Dra. Luisa K. Matsumura da UNIFESP, ao Prof. Dr. Edson Z. Martinez – bioestatístico da FMRP, ao Prof. P. Bourdoux da ULB, pelo precioso auxílio na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Eyars JT. Thyroid and developing brain: anatomical and behavioral effects. In: Hamburgh M, Barrington EJW, editors. **Hormones in development**. New York: Appleton Century Crofts; 1971. p. 345-55.
2. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F, Ruiz Marcos A. Thyroid hormone and the developing brain. In: Dussault JH, Walker P, editors. **Congenital hypothyroidism**. New York: Marce Dekker; 1983. p. 85-126.
3. Obregon MJJ, Calvo RM, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones and fetal development. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U, editors. **The thyroid and age**. Stuttgart: Schattauer; 1998. p. 49-67.
4. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid in the newborn. **N Eng J Med** 1981;304:702-5.
5. Dussault JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, editors. **Pediatric thyrodology**. Basel: Karger; 1985. p. 106-16.
6. Burrow GN, Dussault JH. **Neonatal thyroid screening**. New York: Raven Press; 1980. p. 1-332.
7. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. **Pediatr Clin North Am** 1987;34:881-90.
8. Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvaux P, editors. **Pediatric thyrodology**. Basel: Karger; 1985. p. 369-93.
9. Subcommittee for Study of Endemic Goitre and Iodine Deficiency of European Thyroid Association: Goitre and iodine deficiency in Europe. **Lancet** 1985;1289-93.

10. Delange F, Thilly C, Bourdoux P, Ermans AM. Occurrence and significance of disorders of thyroid function during the neonatal period in endemic goitre areas. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A, editors. **Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism**. São Paulo: Ache; 1986:218-22.
11. Delange F, Beckers C, Höfer R, König MP, Monaco F, Varones S. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In: Burrow GN, Dussault J, editors. **Neonatal thyroid screening**. New York: Raven Press; 1980. p. 107-31.
12. Heidemann P, Stubbe P. Serum 3,5,3' triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin in hypothyroid infants with congenital goiter and the response to iodine. **J Clin Endocrinol Metab** 1978;47:189-92.
13. Lei Estadual 3914 de 14/11/1983. Dispõe sobre o diagnóstico precoce da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congênito nos hospitais e maternidades do Estado de São Paulo.
14. Lei Federal 6150 de 03/12/1974. Dispõe sobre a obrigatoriedade da iodação do sal, destinado ao consumo humano, seu controle pelos órgãos sanitários e outras providências.
15. Menabó E, Vieira JGH, Russo EMK, Kunii I, Miranda WL, Maciel RMB. Determinação da tirofina (TSH) em sangue total seco colhido em papel de filtro: desenvolvimento da metodologia e aplicação em programas de detecção precoce de hipotireoidismo congênito. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1990;34:17-22.
16. Vieira JGH, Kunii I, Nishida SK, Matsumura LK, Russo EMK, Maciel RMB. Desenvolvimento e aplicação de um método imunofluorimétrico para a dosagem de tirofina humana (TSH) no soro e em sangue total colhido em papel de filtro. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1992;36:7-12.
17. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:181-7.
18. Sandell EB, Kolthoff IM. Microdetermination of iodine by a catalytic method. **Mikrochemica Acta** 1937;1:9-25.
19. Pino S, Fang SL, Braverman LE. Ammonium per sulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring iodine. **Clin Chem** 1996;42:239-42.
20. Vought RL, London WT, Lutwak L, Dublin TD. Reability of estimates screen inorganic iodine and daily fecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. **J Clin Endocrinol Metab** 1963;23:1218-28.
21. Vought RL, Maisterrena JA, Tovar E, London WT. Lack of correlation between urinary iodine and dietary iodine in goitrous children. **Lancet** 1964;25:157-63.
22. Vought RL, London WT. Estimation of iodine excretion in non hospitalized subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1965;25:1957-63.
23. Frey HMM, Roseland B, Torgersen JP. Value of single urine specimens in estimation of 24 hour urine iodine excretion. **Acta Endocrinol** 1978;72:287-92.
24. Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M, et al. Regional variations of iodine nutrition on and thyroid function during the neonatal period in Europe. **Biol Neonate** 1986;49:322-30.
25. Pagano M, Gawvreau K. **Correlação**. In: Princípios de bioestatística. Pioneira Thomson Learning, 2ª ed traduzida, 2004. p. 352-66.
26. Als C, Minder C, Wellem D, Van Thi HV, Gerber H, Bourdoux P. Quantification of urinary iodine: a need for revised thresholds. **Eur J Clin Nutr** 2003;57:1181-8.
27. Elnagar B, Eltom M, Karlsson FA, Ermans AM, Gebre Medhin M, Bourdoux P. The effects of different doses of oral iodized oil on goiter size, urinary iodine, and thyroid related hormones. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:891-97.
28. Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. Iodine deficiency disorders in Europe. **Public Health Nutr** 2001;4(2B):529-35.
29. Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. Efficacy and safety of iodine prophylaxis. **Am Ist Super Sanita** 1998;34:357-61.
30. Delong R. Neurological involvement in iodine deficiency disorders. In: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB, editors. **The prevention and control of iodine deficiency disorders**. The Netherlands: Elsevier; 1987. p. 49-63.
31. Hetzel BS. An overview of the prevention and control of iodine deficiency disorders. In: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB, editors. **The prevention and control of iodine deficiency disorders**. The Netherlands: Elsevier; 1987. p. 7-31.
32. Bourdoux P, Delange F, Filetti S, Thilly C, Ermans AM. Reability of the iodine/creatinine ratio: a myth? In: Hall R, Köbberling J, editors. **Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess**. New York: Raven Press; 1985. p. 145-52.
33. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. **International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)**. UNICEF, World Health Organization, The Netherlands, 1993.
34. Knobel M, Medeiros-Neto G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:53-61.
35. Rossi A, Momimori E, Camargo RY, Medeiros-Neto G. Determination of thyroid volume by sonography in healthy Brazilian schoolchildren. **J Clin Ultrasound** 2002;26:120-8.
36. Esteves RZ. Determinação da excreção urinária de iodo em escolares brasileiros. **Tese de doutoramento**. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1997.
37. Roth C, Meller J, Bobrzik S, Thal H, Beckerw, Kulen-Kampff D, et al. The iodine supply of newborns. Comparison of iodine absorption and excretion of mother and child. **Dtsch med wochenschr** 2001;126:321-5.
38. McElduff A, McElduff P, Gunton JE, Hams G, Wiley V, Wilcken BM. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in northern Sydney: further indications of mild iodine deficiency? **Med J Aust** 2002;176:317-20.
39. Bourdoux P, Van Stichelen S, Van Thi HV. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: the tool of choice for monitoring the iodine in take of populations. **Endocrine J** 2000;47(Suppl):224.

Endereço para correspondência:

Maria Lúcia D'Arbo Alves
Rua Altino Arantes 1682
14020-200 Ribeirão Preto, SP
E-mail: mldarbo@bol.com.br

Este trabalho é dedicado à memória do Professor Nassim Iazigi.