

Hipotiroidismo Congênito Transitório: Perfil das Crianças Identificadas no Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil

artigo original

RESUMO

O diagnóstico e o tratamento precoces do hipotiroidismo congênito (HC) constituem os principais objetivos dos programas de triagem neonatal. Neste estudo avaliou-se o perfil hormonal e os possíveis fatores responsáveis pelo HC transitório (HCT). Os dados foram colhidos dos prontuários das crianças acompanhadas no Hospital das Clínicas da UFMG, triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Para o diagnóstico de HCT considerou-se: exames de triagem e sérico confirmatório alterados; TSH e T4 livre normais em 4 e 8 semanas após suspensão do tratamento hormonal para avaliação etiológica. As 21 crianças com HCT representavam 4,23% das crianças acompanhadas pelo Programa e receberam tratamento com L-tiroxina por um mês a três anos. Os valores de TSH no primeiro exame sérico variaram de 10,4 a 583,4µUI/ml, não se correlacionando, portanto, à gravidade da doença. Possivelmente a presença de anticorpos maternos em duas crianças, anti-TPO (anticorpo anti-tireoperoxidase) em uma e o anticorpo anti-receptor de TSH associado à exposição ao iodo em outra foram responsáveis pelo hipotiroidismo. Concluímos que o HCT é uma entidade importante na triagem neonatal, sendo essencial o tratamento hormonal nos primeiros meses de vida e que os níveis iniciais de TSH não são úteis para definir se a disfunção tiroideana será transitória ou permanente. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:521-528**)

Descritores: Hipotiroidismo congênito; Hipotiroidismo neonatal; Hipotiroidismo transitório

ABSTRACT

Congenital Transient Hypothyroidism: Characteristics of Children Identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil.

Early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism are the main goals of the neonatal screening programs. A retrospective analysis was carried out to assess the characteristics and etiologies of congenital transient hypothyroidism (CTH) in the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. To reach a diagnosis of CTH, altered screening and serum confirmatory T4 and TSH tests and normal serum free T4 and TSH at 4 and 8 weeks after the withdrawal of levothyroxine were used. We studied 21 children with CTH who represented 4.23% of the whole group with detected hypothyroidism and followed them up in the Screening Program. These patients received LT4 therapy for a variable period of one month to three years. Serum confirmatory TSH levels varied from 10.4 to 583.4µUI/mL. Maternal antibodies, TRAB and anti-TPO, were associated to CTH in two children and iodine overload in one of them. We concluded that CTH is an important component in neonatal screening and hormonal treatment during the first months of the life is essential. The TSH initial levels are not relevant to determine whether the thyroid dysfunction is transient or permanent. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:521-528**)

Keywords: Congenital hypothyroidism; Neonatal hypothyroidism; Transient hypothyroidism

**Luciana O. Silva
Vera M.A. Dias
Ivani N. Silva
Antônio J. Chagas**

*Divisão de Endocrinologia do
Departamento de Pediatria,
Hospital das Clínicas / Faculdade
de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais
(FM-UFMG); e NUPAD –
Núcleo de Pesquisa em Apoio
Diagnóstico da FM-UFMG,
Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 29/11/04
Revisado em 07/03/05 e 16/05/05
Aceito em 24/05/05*

O HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO (HC) é a causa mais comum de retardo mental evitável (1,2). A maioria das crianças afetadas apresenta sinais e sintomas bastante inespecíficos, de forma que em apenas 5% delas é possível o diagnóstico através do exame clínico nos primeiros dias de vida (2). Sabe-se que o diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para o desenvolvimento intelectual normal, bem como para o crescimento dessas crianças (3,4). A necessidade de resolver esta questão foi essencial para o advento dos programas de triagem neonatal baseados em dosagens hormonais em sangue seco, colhido em papel de filtro (2,5). No Brasil, a partir da década de 80, foram iniciados alguns desses programas (6) e no Estado de Minas Gerais foi implantado em 1993 o Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETNMG) para HC. Até 31/10/2002, 2.174.737 crianças já haviam sido triadas (7).

Com os programas de triagem que visavam detectar o hipotiroidismo congênito permanente, descobriram-se também, algumas disfunções tireoidianas transitórias. Foi identificado um grupo de crianças com resultados de TSH discretamente elevados na triagem neonatal e em testes confirmatórios subsequentes, mas que apresentavam T4 livre normal. Atualmente, neste grupo de pacientes, não se sabe como distinguir aqueles que têm anormalidades bioquímicas leves e transitórias, como a hipertirotrópinemia transitória, daqueles que têm hipotiroidismo permanente e, dessa forma, necessitam ser tratados (8). Por outro lado, um grupo de crianças apresenta TSH elevado e T4 livre baixo na triagem neonatal e em testes confirmatórios, são tratadas e quando reavaliadas mostram função tireoidiana normal; trata-se do hipotiroidismo congênito transitório (HCT).

A incidência do hipotiroidismo congênito permanente é de, aproximadamente, 1:4000 recém nascidos vivos (2,9). Se os casos transitórios são incluídos, esta incidência pode chegar a 1:3000 (2) ou até mais elevada em áreas deficientes em iodo (10). Em Minas Gerais, até outubro de 2002 observou-se incidência de hipotiroidismo congênito permanente de 1:4375 recém nascidos vivos; se forem incluídas as crianças com hipertirotrópinemia e HCT a incidência aumenta para 1:3020, taxas similares às descritas na literatura e outros estados brasileiros (11).

O HCT pode ocorrer em conseqüência de fatores ambientais, maternos e neonatais, tais como: prematuridade, carência ou excesso de iodo na mãe ou no recém-nascido, doenças tireoidianas maternas e uso de drogas pela mãe que interfiram na função tireoidiana fetal.

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil hormonal das crianças com HCT diagnosticadas e acompanhadas pelo PETNMG até outubro de 2002 e analisar os possíveis fatores responsáveis por esse distúrbio.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os prontuários das crianças triadas pelo PETNMG e acompanhadas no ambulatório de hipotiroidismo congênito do Hospital das Clínicas da UFMG, que estiveram em tratamento e receberam alta desde a implantação do programa, em 1993, até 31 de outubro de 2002 foram revisados.

Foram selecionadas 21 crianças que preencheram os critérios diagnósticos de HCT: teste de triagem neonatal alterado (TSH > 10 μ UI/ml); exame sérico confirmatório também alterado (TSH > 5 μ UI/ml e T4 livre < 0,75ng/dl); e pelo menos dois exames séricos de TSH e T4 livre normais em intervalos de quatro e oito semanas após a suspensão do tratamento para estudo etiológico do hipotiroidismo congênito.

Não foram incluídas crianças que apresentaram TSH sérico alterado e T4 livre normal. Foram excluídas aquelas crianças que apresentaram qualquer valor de TSH e/ou T4 livre alterados após a suspensão do tratamento.

Os seguintes dados foram colhidos e registrados em ficha própria: resultado do TSH no teste de triagem neonatal, idade à primeira consulta, idade de início de tratamento, história materna (excesso/carência de iodo, doenças tireoidianas, uso de drogas que pudessem interferir na função tireoidiana fetal, exposição à irradiação), tempo de tratamento da criança, primeiro exame sérico (TSH e T4 livre), dosagens de T4 livre e TSH maternos, dosagens de anticorpos no RN e na mãe (anticorpo anti-receptor de TSH – TRAB e anticorpo anti-tireoperoxidase – anti-TPO), resultados dos exames para definição etiológica, quando realizados (captação de iodo¹³¹ na 6^a e 24^a hora, teste de descarga de Perclorato, cintilografia e ultra-som da tireóide), e dosagens de TSH e T4 livre após a suspensão do tratamento.

Os pais ou responsáveis deram seu consentimento por escrito em declaração pós-informação para a participação no estudo.

A metodologia empregada no Estado de Minas Gerais para a triagem neonatal consiste na dosagem de TSH em papel de filtro pelo método ELISA com valor de referência < 10 μ UI/ml. As crianças com TSH maior que 25 μ UI/ml são convocadas para consulta em caráter de urgência. Naquelas com resultados

limítrofes (10-25 μ UI/ml) é colhida nova amostra e são também convocadas para consulta caso este segundo exame confirme o TSH maior que 10 μ UI/ml.

Para confirmação diagnóstica as dosagens séricas de TSH e T4 livre são realizadas pelo método de quimioluminescência (kits da Bayer Corporation, Advia Centaur, Tarrytown, USA) sendo os valores de referência do laboratório de, respectivamente, 0,3 a 5,0 μ UI/ml e 0,75 a 1,78ng/dl.

Confirmado o diagnóstico é iniciado o tratamento com L-tiroxina na dose inicial de 10-12 μ g/Kg/dia e reavaliação em 30 dias. A partir daí, as crianças que recebem o tratamento no programa são acompanhadas a cada 3 meses até cerca de três anos de idade quando a L-tiroxina é suspensa com o objetivo de definir se o hipotiroidismo é permanente ou transitório e a sua etiologia.

Após a suspensão do tratamento por 30 dias são realizados: dosagens plasmáticas de TSH e T4 livre; exame ultra-sonográfico da tireoide, para determinação do volume, forma, ecogenicidade, textura e presença de nódulos (posição, volume e aspecto), em aparelho computadorizado com escala de 256 tons de cinza, equipado com sonda transdutora linear de 10 megahertz; captação de I¹³¹ via oral (valores de referência: captação na 6ª hora de 8-30% e na 24ª hora de 18 a 45%); cintilografia da tireoide com I¹³¹ ou Tc^{99m}; teste de descarga do Perclorato (positivo= queda > 20% da captação basal do I¹³¹); dosagem de tireoglobulina através de imunofluorimetria (Perkin Elmer - Delfia, Wallac Oy, Turku, Finland) com valores de até 30ng/ml considerados normais.

A avaliação do anti-TPO é feita pelo método da quimioluminescência (Immulate 2000, DPC, Los Angeles, CA) e valores acima de 15UI/mL são considerados positivos. Para a determinação do TRAB é utilizado um ensaio radio-receptor (RSR, Cardiff, UK); inibição > 10% na ligação do TSH marcado é considerada positiva.

RESULTADOS

As 21 crianças que preencheram os critérios de seleção eram recém-nascidos a termo, 13 do sexo masculino. Representavam 4,23% do total de crianças acompanhadas pelo programa que estavam em tratamento em 10/2002.

As medianas de idade à primeira consulta e no início do tratamento foram, respectivamente, 44 e 45 dias de vida. Em apenas três casos (pacientes 5, 9 e 17) aguardou-se o resultado do primeiro exame sérico para iniciar-se o tratamento. O tempo médio de tratamento foi 2,3 \pm 1,0 anos, com mediana de 3 anos (tabela 1).

Na tabela 2 encontram-se os resultados da triagem neonatal, do exame sérico confirmatório e do TSH e T4 livre 4 e 8 semanas após a suspensão do tratamento de cada paciente.

O TSH em papel de filtro apresentou variação de 12,3 a > 200 μ UI/ml (limite de sensibilidade do ensaio). O TSH sérico variou de 10,4 a 583,4 μ UI/ml e o T4 livre sérico de 0,10 a 0,75ng/dl. Após 8 semanas sem tratamento todas as crianças apresentaram TSH e T4 livre normais.

A tireoglobulina foi dosada em 12 crianças (57,1%) com mediana de 502,1ng/dl e variação de 19,6 a 1842ng/dl.

Os anticorpos anti-TPO e TRAB foram dosados em 11 pacientes. O TRAB encontrava-se alterado em 4 e o anti-TPO em dois deles (tabela 3).

A cintilografia e teste de descarga de perclorato estavam normais nas sete crianças em que foram realizados. US da tireoide foi realizado nestas mesmas crianças e uma delas apresentou-se com US alterado, com volume tireoideo discretamente aumentado, 4,34cm³, para a altura (VR= 0,9 a 3,7cm³). Essa criança, que não apresentou nenhuma outra alteração, continua em acompanhamento, mantendo exames normais.

A tabela 4 mostra os resultados dos exames realizados em quatro mães que apresentavam história de

Tabela 1. Características de 21 crianças com HCT identificadas pelo PETNMG.

	Mín/Máx	Média (\pm DP)	Mediana
Idade - 1ª consulta (dias)	17 - 80	44,6 \pm 16,2	44
Idade - início da tiroxina (dias)	17 - 80	45,6 \pm 16,5	45
Tempo de tratamento (anos)	0,1 - 3,1	2,3 \pm 1,0	3
TSH - Triagem (μ UI/ml)	12,3 - > 200	-	-
TSH - sérico (μ UI/ml)	10,4 - 583,4	141,32 \pm 152,96	93
T4 livre - sérico (ng/dl)	0,1 - 0,75	0,46 \pm 0,22	0,52
Tireoglobulina (ng/dl)*	19,6 - 1842	561,9 \pm 558,9	502,6

Valores normais (ICMA): TSH Triagem < 10 μ UI/ml; TSH 0,3 a 5,0 μ UI/ml; T4 livre 0,75 a 1,80ng/dl; Tireoglobulina até 30ng/dl; * n= 13 pacientes.

Tabela 2. Exames laboratoriais de 21 crianças com HCT, identificadas pelo PETNMG, ao diagnóstico, antes e após a suspensão do tratamento.

Paciente	TSH Triagem	T4 Livre			TSH		
		inicial	4 sem.	8 sem.	inicial	4 sem.	8 sem.
1	85,7	0,11	1,23	1,28	583,4	1,63	1,90
2	143,9	0,32	1,09	1,17	351,93	NR	3,53
3	102,9	0,36	1,08	1,21	252,52	0,49	2,18
4	23,2	0,43	1,02	1,06	169,04	3,22	4,12
5	56,8	0,46	1,04	0,94	98,98	3,01	2,14
6	12,3	0,71	0,92	0,98	14,4	4,61	4,17
7	76	0,52	1,53	0,99	92	0,37	2,78
8	87	0,58	1,35	1,24	171,25	3,53	3,73
9	49,7	0,57	1,28	1,00	60,51	1,69	3,96
10	13,1	0,69	1,24	1,18	25,84	3,16	2,51
11	> 200	0,1	1,23	1,54	155	3,45	4,36
12	17,6	0,1	1,13	0,98	18,65	2,30	2,59
13	182	0,2	1,14	1,24	67	1,54	1,69
14	58,6	0,67	1,52	1,17	15,2	3,36	2,31
15	81,9	0,6	1,51	1,69	84,26	0,96	2,56
16	153	0,75	1,11	1,19	10,4	1,75	2,97
17	66,3	0,75	1,00	1,02	156,12	4,59	3,91
18	17,5	0,66	1,19	1,39	21,67	2,95	3,68
19	> 200	0,14	1,72	1,38	93	3,59	3,99
20	> 200	0,5	1,10	1,06	450,66	3,62	3,02
21	27,9	0,55	1,01	1,07	75,77	5,8	3,29

TSH ($\mu\text{UI/ml}$) e T4 L inicial (ng/dl): antes de iniciar tratamento; TSH e T4 L4 sem: 4 semanas após suspensão da L-tiroxina; TSH e T4 L8 sem: 8 semanas após suspensão da L-tiroxina; NR – não realizado

doença tireoidiana prévia no momento do diagnóstico das crianças. O anti-TPO estava elevado em duas delas e o TRAB em uma. A outra não apresentou nenhuma alteração.

Dois mães relatavam exposição ao iodo, doença tireoidiana ou uso de medicação que pudesse interferir na função tireoidiana fetal.

DISCUSSÃO

Considerou-se suficiente para a definição do caráter transitório do hipotiroidismo, a normalização dos níveis de TSH e do T4 livre em no mínimo duas dosagens 30 e 60 dias após a suspensão do tratamento. Desta maneira o tempo de observação após a suspensão foi de pelo menos dois meses. Este critério baseou-se no trabalho de Krugman e cols. (12), que avaliaram a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide após terapia prolongada com hormônio tireoideano em indivíduos com e sem hipotiroidismo. Esses autores concluíram que o TSH sérico basal pode ser usado para diferenciar pacientes eutiroideanos daqueles com hipotiroidismo 35 dias depois da suspensão da terapia com L-tiroxina, e que o teste de estímulo com TRH é dispensável para essa diferenciação.

Os exames para definir a etiologia não foram

realizados em todas as crianças, considerando que após oito semanas de suspensão do tratamento elas permaneciam assintomáticas e com TSH e T4 livre normais, recebendo, então, o diagnóstico de HCT. Foram, portanto, dispensadas da realização de exames trabalhosos, dispendiosos e com riscos potenciais para o paciente, especialmente após a observação de resultados normais em 7 crianças avaliadas previamente.

O HCT é causado primariamente por fatores maternos e acomete mais freqüentemente a criança prematura. Já estão bem definidos como causa dessa disfunção transitória neonatal a passagem transplacentária de auto-anticorpos maternos, especialmente contra o receptor do TSH, TRAB e, mais raramente, anti-TPO ou de drogas anti-tireoidianas. A carência ou excesso de iodo, tanto na mãe como no feto, também podem interferir na função tireoidiana do feto ou do recém-nascido. O iodo é um componente essencial dos hormônios tireoideanos e tanto a sua falta quanto o seu excesso podem levar a alterações na função tireoideana (13-15). Em regiões onde há deficiência de iodo, o hipotiroidismo materno e fetal combinados podem ocorrer. O impacto da deficiência de iodo e do hipotiroidismo materno sobre o feto tem sido avaliado em vários estudos, e alguns autores chegaram a recomendar a suplementação de iodo para as mães nos primeiros meses de gestação (16,17). Outros autores

Tabela 3. Exames laboratoriais realizados em 13 pacientes com HCT identificadas pelo PETNMG.

Paciente	Tireoglobina (ng/dl)	TRAB (%)	ATPO (UI/ml)
1	1842	14	4
2	19,6	NR*	17
4	577,3	5	7
5	540,1	7	6
6	274,9	8	78
7	57,3	NR	NR
8	128,3	3	NR
9	638,8	11	5
10	NR	9	9
13	40,4	NR	NR
17	1349	17	3
18	829,6	9	3
20	NR	98	10
21	465,1	8	3

VR: Tireoglobulina até 30ng/dl; TRAB ≤ 10%; ATPO ≤ 15U/ml
* NR – não realizado

mostraram que a suplementação melhora a função tireoidiana materna, mas inibe a tiróide fetal, não indicando, portanto, este tratamento (18). Nos casos apresentados não temos evidência do papel da deficiência de iodo como fator determinante do HCT, uma vez que é desconhecida a suficiência ou não de iodo nas regiões das crianças estudadas, que são provenientes de todo o Estado de MG.

O feto pode ser exposto a altas concentrações de iodo no período pré-natal e, o recém-nascido, nos procedimentos de assepsia durante o parto. No período pós-natal, essa exposição pode persistir por até cinco dias após o parto, pela secreção de iodo no leite materno (13,19). Kohler e cols. (19) e posteriormente Weber e cols. (13) concluíram que a exposição ao iodo foi o fator responsável pelo HCT em cerca de 60% das crianças estudadas. Smelderly e cols. (20) mostraram correlação positiva entre alterações na função tireoidiana e a excreção urinária de iodo e La Franchi (2) sugere que a medida da concentração de iodo urinário seja realizada para confirmar uma história de exposição ao iodo. O iodo é amplamente utilizado para assepsia da pele durante o parto em nosso meio, mas, geralmente, as mães desconhecem o produto usado. Esta seria uma possível explicação para a baixa incidência desta causa no presente estudo, o que está de acordo com o relato de outros autores (13). A realização de medida da concentração de iodo urinário nos recém nascidos com HCT e em suas mães poderia esclarecer esta dúvida, mas este não é um exame disponível de rotina. O excesso de iodo pode ter sido um dos fatores responsáveis pelo HCT em pelo menos uma das 21 crianças (paciente 6) associado, ainda, a outros fatores também presentes nesta criança que eram a doença de Graves e o uso de droga anti-tireoidiana maternos e o TRAB positivo.

Tabela 4. Exames laboratoriais de mães das crianças com HCT, identificadas pelo PETNMG, com história de doença tireoidiana.

paciente	TSH (μUI/ml)	T4 livre (ng/dl)	anti-TPO (UI/ml)	TRAB (%)
5	2,03	1,05	2	5
6	0,01	4,61	404	5
8	NR*	NR	22	1
20	6,13	1,23	13	95

VR (ICMA): TSH 0,3 a 5; T4L 0,75 a 1,80
anti-TPO ≤ 15; TRAB ≤ 10%; * NR – não realizado

A passagem transplacentária de anticorpos anti-tireoidinos maternos é outra causa importante de HCT no recém-nascido. Gallagher e cols. (21) recomendam que os pediatras permaneçam alertas para o espectro de disfunções tireoidianas que podem ser vistas em crianças nascidas de mães com hipertireoidismo. Na doença de Graves o efeito final da transferência materno-fetal de drogas anti-tireoidianas, anticorpos estimuladores e/ou bloqueadores é difícil de se prever. Mães com doença tireoidiana autoimune poderiam ter mais de um filho afetado devido à persistência de anticorpos anti-receptores do TSH por vários anos. As manifestações podem ser diferentes em cada um dos filhos: bócio, hipertireoidismo ou hipotireoidismo (8,22). Nesses casos, a função tireoidiana do recém nascido pode retornar ao normal dentro de 3 a 6 meses (2). Brown e cols. (22) avaliaram mais de 1.600.000 bebês submetidos à triagem neonatal em um período de 6 anos nos Estados Unidos. De 788 crianças com suspeita de hipotireoidismo congênito, nove apresentavam TRAB positivo, resultando numa incidência de HCT por anticorpos maternos de aproximadamente 2% dos casos. Estes autores enfatizaram que o anti-TPO dosado nos recém-nascidos não foi útil para prever o desenvolvimento do Hipotireoidismo Congênito. Por outro lado, Weber e cols. (13) descreveram a passagem transplacentária de anticorpos anti-tireoidianos, tanto TRAB quanto anti-TPO, como a segunda causa mais importante do HCT.

No presente estudo, ocorreram dois casos de HCT associados a presença de anticorpos maternos, em um TRAB e no outro, anti-TPO. Em um deles (paciente 6) o TSH apresentou-se suprimido logo no primeiro mês do tratamento com L-tiroxina em doses adequadas ao peso da criança. A medicação foi suspensa após um mês e os exames séricos subsequentes até a idade de um ano foram sempre normais. Mas esta criança tinha outros fatores que poderiam ter contribuído para o quadro de hipotireoidismo transitório:

o uso de droga anti-tiroídiana e a exposição ao iodo pela mãe, exemplificando a associação de causas que podem explicar o HCT na criança. No outro caso, não foi possível determinar a duração do hipotiroidismo, porque o paciente manteve-se em tratamento por 3 anos (paciente 20). A incidência de HCT causado por anticorpos anti-tiroídianos não foi calculada devido ao pequeno número de mães avaliadas. As dosagens de anticorpos anti-tiroídianos e, se disponível, da concentração de iodo urinário e dosagem de iodo no leite materno nas mães dessas crianças seriam de utilidade para o melhor conhecimento da entidade.

Também o uso de alguns medicamentos pela mãe, em especial drogas anti-tiroídianas, pode ser responsável pelo HCT. O propiltiouracil tem sido a droga mais utilizada para o tratamento do hipertiroidismo na gestante, mas em relação ao potencial de indução de hipotiroidismo fetal não há razão para preferir propiltiouracil ao metimazol. Momotami e cols. (23) compararam o efeito do tratamento com propiltiouracil ou metimazol sobre a função tiroídiana, em filhos de mães com hipertiroidismo e não notaram diferença significativa entre as médias de T4 livre e TSH dosados em sangue de cordão umbilical entre os grupos. No grupo aqui estudado, uma das mães fez uso de propiltiouracil durante a gestação e este pode ter sido também um dos fatores responsáveis pelo hipotiroidismo na criança. Algumas malformações, especialmente a aplasia cutis, têm sido associadas ao uso do metimazol e esta seria uma das razões pela qual o propiltiouracil tem sido preferido para o tratamento do hipertiroidismo na gravidez (24).

Todas as crianças deste grupo eram RN a termo mas a prematuridade é uma causa importante de HCT. A melhora nos cuidados intensivos neonatais tem aumentado a sobrevivência de um número muito grande de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) e estas crianças têm um risco 8 vezes maior de desenvolverem HCT ou só hipotiroxinemia neonatal transitória (25). Entretanto, a incidência de Hipotiroidismo Congênito permanente nos RNMBP não é diferente daquela da população geral (26). Estes recém-nascidos têm valores de T4 total freqüentemente baixos nos primeiros dias ou semanas após o nascimento, com valores normais de TSH, quadro chamado de hipotiroxinemia da prematuridade.

Para a maioria dos autores, a hipotiroxinemia da prematuridade é considerada fisiológica pela alta prevalência (> 50% nos pré-termos) e não deve ser tratada (25). Por essa razão, apesar da alta taxa de prevalência, na maioria dos programas de triagem neonatal para HC, incluindo o PETNMG, a

metodologia utilizada é a dosagem primária de TSH que não permite a detecção e o tratamento desta entidade.

As necessidades educacionais das crianças com HCT foram avaliadas por RAY e cols. (9), que não encontraram diferenças entre as crianças afetadas e a população geral. Kohler e cols. (19) relataram desenvolvimento físico e função tiroídiana normais em 58 de 61 crianças em idade escolar que tinham apresentado hipotiroidismo ou hipertirotropinemia transitórios. Foi relatado risco aumentado para um menor quociente de inteligência entre as crianças com hipotiroidismo transitório em um estudo caso-controle realizado numa área de bócio endêmico na Itália (27). Por este motivo, vários pesquisadores recomendam o tratamento precoce dos recém-nascidos, mesmo com exames confirmatórios limitados/duvidosos e sua reavaliação quanto à persistência do hipotiroidismo, mais tarde, quando já não haja risco de prejuízo do desenvolvimento neurológico (4,8,27,28).

É consenso que os benefícios do tratamento com L-tiroxina superam os riscos de desenvolvimento de anormalidades do sistema nervoso central, sempre que o T4 livre está baixo. Em princípio, não há um método seguro que permita diferenciar hipotiroidismo congênito permanente do transitório no RN, sem correr o risco de perda de precioso tempo. Assim, mesmo que o hipotiroidismo seja transitório, o início precoce do tratamento é fundamental para prevenir possíveis seqüelas. Em nosso estudo a mediana de início de tratamento foi elevada (43 dias). Este início tardio de tratamento foi atribuído a atraso na notificação e a outros fatores como demora da família em comparecer ao centro de saúde para coleta do material para a realização do teste de triagem; freqüentemente houve, também, necessidade de coleta de uma segunda amostra de sangue. Estes também seriam os fatores responsáveis pelo retardo no início do tratamento, para as crianças com hipotiroidismo transitório, encontrado em outros programas, como o da Escócia (9).

Alguns autores adiam o tratamento e continuam a monitorar seus pacientes, postulando que valores pouco elevados de TSH seriam sugestivos de hipotiroidismo transitório e que seria resolvido com o passar do tempo. Em seu estudo, Daliva e cols. (8) relatam, porém, que 13 dos 14 pacientes que apresentaram resultados duvidosos na triagem neonatal persistiram com função tiroídiana alterada quando reavaliados aos três anos de idade. Este achado confirma que os testes de triagem pouco alterados não devem ser considerados como sugestivos de hipotiroidismo transitório. Isto ficou muito claro em nosso estudo, pois

15 das 21 crianças apresentaram valores de TSH ao primeiro exame sérico bastante elevados (acima de 50 até 583,4 μ UI/ml), sugerindo hipotiroidismo congênito permanente grave, embora mais tarde se comprovasse transitório. Assim, valores iniciais do TSH não devem ser usados como parâmetros de diferenciação entre Hipotiroidismo Congênito Permanente e Transitório. Ao contrário, também temos tido experiência com várias crianças com hipotiroidismo congênito permanente que apresentaram TSH sérico inicial limítrofe e, mais tarde, ao estudo etiológico, foram detectadas anormalidades tiroidianas graves.

Os valores da tireoglobulina, dosada em 12 das 21 crianças, mostraram grande variação, não se correlacionando com o quadro apresentado pelas crianças. Embora achados similares já tenham sido relatados (13), não encontramos explicação para esse dado na literatura e nem para o fato desses valores serem predominantemente elevados.

CONCLUSÕES

Concluimos que o HCT é uma entidade freqüente nos programas de triagem da função tiroideana dos recém-nascidos, que uma vez diagnosticados, necessitam de tratamento hormonal adequado para a preservação do crescimento somático e desenvolvimento neuropsicomotor normal, em sua fase crítica, os primeiros 2 a 3 anos de vida. Pudemos comprovar que os níveis séricos de TSH iniciais não servem para se prever a possível transitoriedade do hipotiroidismo. A suspensão do tratamento em idade onde não haja mais risco de seqüelas neurológicas é necessária para o diagnóstico e para evitar os prejuízos potenciais da manutenção de terapêutica de crianças com esta anormalidade transitória.

REFERÊNCIAS

- American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
- La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9:735-40.
- Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism [editorial]. *J Pediatr* 2000;136:273-4.
- Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Shrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
- Rapaport R. Congenital hypothyroidism: Expanding the spectrum. *J Pediatr* 2000;136:10-2.
- Giusti MMC. A iniciativa pioneira da APAE em São Paulo. In: Medeiros-Neto G, editor. **Hipotireoidismo congênito no Brasil**. Instituto da Tireóide, São Paulo; 2004. p. 31-3.
- Chagas AJ. Rastreamento neonatal em Minas Gerais. In: Medeiros-Neto G, editor. **Hipotireoidismo congênito no Brasil**. Instituto da Tireóide, São Paulo; 2004. p. 37-43.
- Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:53-6.
- Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MDC. Audit of screening program for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Arch Dis Child* 1997;76:411-5.
- Sava L, Delange F, Belfiore A, Purrello F, Vigneri R. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;49:322-30.
- Nascimento ML, Pires MMS, Nassar SM, Ruhland L. Avaliação do programa de rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:75-81.
- Krugman LG, Hershman JM, Chopra IJ, Levine GA, Pekary AU, Geffner DL, et al. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients taken off chronic thyroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:70-80.
- Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: a etiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998;79:70-2.
- Dembinski J. Thyroid function in very low birth weight infants after intravenous administration of the iodinated contrast medium iopromide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;82:F215-7.
- Dunn JT, Delange F. Damaged reproduction: The most important consequence of iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2360-3.
- Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;331:1739-44.
- Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: Consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2349-53.
- Nohr SB, Laurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:623-7.
- Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1563-7.
- Smelderly P, Boyages SC, Wu D, Leslie G, Jhon E, Lim A, et al. Topical iodine containing antiseptics and neona-

-
- tal hypothyroidism in very-low birthweight infants. **Lancet** **1989**;2:661-4.
21. Gallagher MP, Schachner HC, Levien LS, Fisher DA, Berdon WE, Oberfield SE. Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: A problem revisited. **J Pediatr** **2001**;139:896-900.
22. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams C, Cowger K, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**;81:1147-51.
23. Momotami N, Noh JI, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and metimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** **1997**;82:3633-6.
24. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. **J Clin Endocrinol Metab** **2001**;86:2354-9.
25. Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. **J Pediatr** **2001**;139:182-8.
26. Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: Rescreen or reevaluate? **J Pediatr** **2002**;140:287-9.
27. Calaciura F, Mendoria G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol** **1995**;43:473-7.
28. Dias VMA. Seguimento a longo prazo do hipotireoidismo congênito. In: Medeiros-Neto G, editor. **Hipotiroidismo congênito no Brasil**. Instituto da Tireóide, São Paulo; **2004**. p. 135-41.

Endereço para correspondência:

Ivani Novato Silva
Divisão de Endocrinologia Infantil e do Adolescente
Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena 190, sala 4061
30130-100 Belo Horizonte, MG
Fax: 3248-9770
E-mail: ivanins@medicina.ufmg.br