

Hipotireodismo Congênito

- Julia Constança: Endocrinologista Pediátrica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia e do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA).

- Cresio Alves: Professor Associado de Pediatria, Coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia. Presidente do Departamento de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Coordenador do Comitê de Comunicação Social da SBTEIM.

Introdução

Hipotireoidismo congênito (HC) é a principal causa de retardo mental evitável na infância. O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para prevenir sequelas, sobretudo as neurológicas (p. ex., retardo mental, ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes e perda auditiva neurossensorial)^{1,2}. Como as manifestações clínicas ao nascimento são inespecíficas, é muito importante que seja feita uma triagem universal e gratuita para que o diagnóstico precoce seja firmado¹. O prognóstico dependerá da precocidade do diagnóstico, da rapidez com que a terapêutica for instituída e da gravidade do hipotireoidismo. Na ausência de triagem neonatal para o HC, é necessário alto nível de suspeição clínica em pacientes sintomáticos e naqueles com histórico familiar de tireoidopatias.

Epidemiologia

O HC primário é o defeito endócrino congênito mais comum, com prevalência entre 1:500 a 1:4.000 nascidos vivos. Antes da implantação dos sistemas de triagem neonatal, a incidência de hipotireoidismo congênito no mundo era estimada em 1:6.500 nascidos vivos. No Brasil, a incidência é de 1:2.595 a 1:4.795 nascidos vivos. Os casos de HC central são raros, ocorrendo em cerca de 1:16.000 a 1:100.000 recém-nascidos vivos. No Brasil, o HC central ocorre aproximadamente entre 1:25.000 e 1:100.000 nascidos vivos.

Classificação Etiológica

O HC resulta da produção insuficiente dos hormônios tireoidianos, podendo ser classificado em (i) primário (acometimento da tireoide); e (ii) central (acometimento da hipófise ou hipotálamo). O hipotireoidismo central frequentemente está associado a outras deficiências hormonais.

A carência ou excesso de iodo, tanto na mãe como no feto, podem interferir na função tireoidiana do feto ou do recém-nascido, uma vez que o iodo é um componente essencial dos hormônios tireoidianos.

O HC primário (HCP), em 85% dos casos, é causado por disgenesia tireoidiana (hipoplasia, ectopia e/ou agenesia da tireoide), defeito geralmente esporádico, mas que pode ser familiar em cerca de 2% dos casos. Em 15% dos casos, o HCP é causado por disormonogênese, defeito que geralmente é autossômico recessivo, mas que também pode ter herança autossômica dominante ou esporádica.

As principais mutações responsáveis pelo HCP não sindrômico, são: (i) TSHR (thyroid stimulating hormone receptor), levando à resistência ao TSH; (ii) SCL5A5 (solute carrier family 5 member 5), que codifica o cotransportador de sódio-iodeto na membrana basal; (iii) TPO (thyroid peroxidase), responsável iodização dos resíduos de tirosina na molécula de tireoglobulina; (iv) TG (thyroglobulin), que promove a síntese da tireoglobulina; (v) DUOX2 (dual oxidase) e DUOX2A2 (dual oxidase A2), que codificam uma enzima que gera o peróxido de hidrogênio necessário para atividade da tireoide peroxidase; e (vi) IYD (iodotyrosine deiodinase), que codifica uma enzima necessária para desiodação da mono e diiodotirosina.

Dentre as principais causas genéticas de HCP sindrômico estão as mutações nos genes: (i) FOXE1 (forkhead box E1), causador da síndrome de Bamforth-Lazarus (hipoplasia de tireoide ou atireose, cabelos arrepiados, atresia de coanas, fenda palatina); (ii) NKX2-5 (NK2 homeobox 5), que causa ectopia ou atireose, defeitos cardíacos septais ou de condução); (iii) NKX2-1 (NK2 homeobox 1), causando tireoide tóxica hipoplásica ou atireose, coreoatetose, ataxia, microcefalia, doença pulmonar intersticial, deficiência do surfactante pulmonar;



(iv) PAX-8 (paired box gene 8), causador de tireoidite tóxica hipoplásica, ectópica ou atireose, hemiagenesia renal e hipercaleiúria, malformações do aparelho urinário; (v) PAX-8 PAX-8 (paired box gene 8), causador de tireoide hipoplásica ou ectópica, diabetes melito neonatal e displasia renal; (vi) SCL26A4 (solute carrier family 26 member 4), causador da síndrome de Pendred, que cursa com tireoide tóxica e surdez neurosensorial; (vii) SCL26A2 (solute carrier family 26 member 2), causador da síndrome de Allan-Herndon-Dudley, se manifestando com tireoide tóxica, hipotonia muscular, espasticidade, hiperreflexia, quadriparesia e retardo mental); (viii) GNAS (GNAS complex locus), causando a osteodistrofia de Albright (pescoço curto, face arredondada, encurtamento do 4º metacarpo, obesidade, pseudohipoparatiroidismo) e (ix) deleção de genes contíguos (7q11-23), responsável pela síndrome de Williams-Beuren (hipoplasia tireoidiana, hipercalemia, hipercaleiúria, hipertensão arterial, estenose aórtica supraavalvar e dismorfia facial).

As principais causas genéticas de HCC são mutações do: (i) TRHR (thyrotropin releasing hormone receptor), levando à resistência à ação do TRH; (ii) TSHB (thyroid stimulating hormone subunit beta), causando deficiência isolada do TSH e (iii) mutações nos fatores de transcrição hipofisários (HESX1, LHX3, LHX4, PROPI e POUFI).

O HCP pode ser transitório, em 5 a 10% dos casos, quando decorre de passagem transplacentária de hormônios maternos, uso materno de medicamentos antitireoidianos, exposição materna ou neonatal a agentes iodados e de presença de grandes hemangiomas hepáticos.

A maioria dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) brasileiros realizam investigação etiológica do hipotireoidismo congênito após os 3 anos de idade, por conta da dificuldade de realizar exames complementares de imagem no primeiro atendimento. Mas, alguns estados como Santa Catarina, desde 2007, realizam a avaliação etiológica no primeiro atendimento, que consiste em realizar dosagem de TSH, T4 livre, tireoglobulina, ultrassonografia de tireoide e radiografia dos joelhos para cálculo da idade óssea.

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas do HC no recém-nascido costumam ser inespecíficas ou ausentes. Devese suspeitar desse diagnóstico em todo lactente que apresente icterícia prolongada, hipoglicemia, aumento da fontanela anterior, defeitos de linha média, bócio. Com o passar do tempo, podem surgir: letargia; sucção deficiente; hipotermia; bradicardia; pele seca, fria e mosqueada; atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; obstipação intestinal; distensão abdominal; choro rouco; podendo evoluir com fácies cretinoide e déficit decrescimento.

O HC está associado a risco aumentado de malformações, tais como: defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida oculta); fenda palatina; cardiopatias congênitas (p. ex., defeitos septais); malformações do trato urinário (p. ex., hemiagenesia renal). A associação de HCP e surdez neurosensorial deve levar à suspeita diagnóstica de síndrome de Pendred, enquanto a associação de disgenesia tireoidiana, fenda palatina, atresia de coanas e cabelos arrepiados deve levar à suspeita de síndrome de Bamforth-Lazarus.



Triagem Neonatal

A triagem neonatal para HC teve início no Canadá (1972) e depois nos Estados Unidos (1974). No Brasil, a triagem neonatal para HC teve início em 1976, na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo. O Paraná começou a fazer a triagem neonatal para HC em 1991. A Apae de Salvador iniciou a realização de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito em 1992. No entanto, só em 2001 o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi implantado pelo Ministério da Saúde do Brasil, através da portaria GM/MS no 822, de 6 de junho de 2001. Esse programa tem como objetivo diagnosticar precocemente, ainda em fase pré-clínica, em todos os nascidos vivos, viabilizando o tratamento precoce.

O Consenso Europeu de 2020 recomenda, como objetivo principal da triagem neonatal para HC, a identificação de todos os casos de HC primário leves, moderados ou graves e, se houver recursos disponíveis, acrescentar a dosagem do T4 total, a fim de diagnosticar também os casos de HC central. Atualmente, poucos programas de triagem neonatal incluem a detecção de ambas as formas de hipotireoidismo congênito: alguns programas regionais na Itália, Japão, Espanha e Estados Unidos da América, além dos programas nacionais de Israel e Holanda.

Diagnóstico

Teste do pezinho

A dosagem de TSH por imunofluorescência em amostra de sangue coletada em papel filtro tem sido, até então, a rotina recomendada para a triagem neonatal no HC no Brasil. Crianças com TSH elevado na triagem neonatal são reconvocados. No entanto, a utilização isolada do TSH, exclui o diagnóstico de HC central (HCC).

A idade ideal para a coleta do teste do pezinho, em recém-nascidos a termo, é entre o 3º e o 5º dia de vida, quando já ocorreu redução dos valores de TSH fisiologicamente elevado nas primeiras 48h de vida. A coleta precoce é causa de falso positivo para HCP. Em recém-nascidos prematuros, ou de baixo peso, a coleta deve ser tripla, no quinto, décimo e trigésimo dias de vida. Essa triagem tripla tem o objetivo de detectar a elevação tardia do TSH, ocorrida por imaturidade hipotalâmica nessa população. Recém-nascidos em uso de dopamina ou amiodarona, expostos a iodo, com anomalia cardíaca congênita, e naqueles criticamente enfermos, deve-se repetir a triagem neonatal com 1 mês de vida, ou na alta hospitalar (o que ocorrer primeiro). A suspeita diagnóstica de HCP é feita através do nível de corte estabelecido pelo PNTN. Embora haja uma variação interestadual (5 – 10 $\mu\text{UI/L}$), o nível de corte preconizado pelo PNTN é de 10 $\mu\text{UI/L}$, sendo reconvocadas para confirmação diagnóstica as crianças com TSH acima desse valor, de acordo com a Tabela 1.



Tabela 1. Interpretação e conduta dos possíveis resultados da triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito.

Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)			
Exame	Valor (UI/mL)	Interpretação	Conduta
TSH	< 9	Normal	Nenhuma
TSH	10-20	Indeterminado	Reconvocar para novo Teste do Pezinho
TSH	>20	Sugestivo de hipotireoidismo	Reconvocar com brevidade para consulta médica e dosagem venosa de TSH e T4 livre.

É importante ressaltar que a triagem neonatal pode deixar de diagnosticar algumas causas mais raras de hipotireoidismo congênito, tais como hipotireoidismo central e hipotireoidismo primário com aumento tardio do TSH.

No caso do HC central, espera-se um T4 baixo e o TSH baixo ou inapropriadamente normal. Como, até o momento, não há previsão de inclusão da dosagem do T4 ao teste do pezinho disponibilizado pelo SUS, esses pacientes podem estar sendo subdiagnosticados ou recebendo diagnóstico tardiamente. Como o teste do pezinho é coletado idealmente entre o terceiro e o quinto dias de vida, pacientes que cursem com elevação tardia do TSH também podem deixar de ser diagnosticados precocemente.

Em recém-nascidos prematuros, gemelares, de baixo peso ao nascer, criticamente enfermos, em uso de amiodarona ou dopamina, portadores de cardiopatias congênitas ou expostos a iodo deve-se repetir a triagem neonatal com um mês de vida ou na alta hospitalar (o que acontecer primeiro) ou fazer a triagem tripla no quinto, décimo e trigésimo dias de vida.

Algumas causas de resultados falso-negativo e falso-positivo incluem: (i) causas de falso negativo: hemotransfusão (a coleta ser realizada antes de uma eventual hemotransfusão); uso de dopamina e glicocorticoide e (ii) causa de falso positivo: contaminação por iodo da cérvix materna, amniotografia.

Nos casos de diagnóstico discordante entre gêmeos, é recomendado acompanhar a função tireoidiana do gêmeo com função tireoidiana normal pelos primeiros 6 a 12 meses de vida, a fim de identificar eventual diagnóstico tardio de HC.

Vale ressaltar que os testes de triagem neonatal não são diagnósticos e os resultados alterados devem ser confirmados através de dosagem sérica.

Tratamento

O tratamento é feito com levotiroxina na dose de 10 a 15 mcg/Kg/dia e idealmente deve ser iniciado até 14 dias de vida. O comprimido da levotiroxina deve ser macerado, misturado em água ou leite materno e ofertado com uma colher pela manhã em jejum. Aguardar 30 minutos para a próxima mamada. Deve-se evitar a administração concomitante de suplementos vitamínicos, soja, cálcio e fibra. Caso a genitora faça uso de drogas antitireoidianas, o aleitamento materno pode ser mantido, mesmo que o bebê tenha hipotireoidismo.

Nos casos de HCC, deve-se checar a presença de outras deficiências hormonais associadas. Se houver deficiência de ACTH, a reposição de levotiroxina só deve ser iniciada três a cinco dias após o início da corticoterapia a fim de evitar que seja precipitada uma crise suprarrenal.

As metas do tratamento do HC nos três primeiros anos de vida incluem: (i) assegurar crescimento e desenvolvimento adequados para a idade; (ii) manter T4 e T4 livre dentro dos seis respectivos valores de referência (T4 total entre 10 e 16 µg/ dL e T4 livre entre 1,4 e 2,3 ng/dL), além de (iii) manter TSH entre 0,4 e 4 µU/mL.

Acompanhamento

Deve-se dosar T4 livre e TSH em duas a quatro semanas do início da terapia. Posteriormente, a dosagem deve ser feita a cada: 1 ou 2 meses (para crianças entre zero e seis meses de idade); 2 a 3 meses (para crianças entre seis meses e três anos de idade) e a cada 6 a 12 meses em maiores det rês anos de idade. Um detalhe importante que faz diferença na prática clínica é a orientação da família para que não seja ofertada a levotiroxina para a criança nas quatro horas que antecedem a coleta do exame.

O desenvolvimento neuropsicomotor da criança e a progressão escolar devem ser cuidadosamente acompanhados. A qualquer sinal de anormalidade, tais como atraso da linguagem, problemas de comportamento ou déficit de memória e/ou atenção, deve-se fazer uma avaliação adicional com o endocrinologista pediátrico e, caso a função tireoidiana esteja normal, outras causas devem ser investigadas.

Faz-se importante também explicar a importância do tratamento de forma clara aos cuidadores, a fim de melhorar a adesão ao tratamento.



Bibliografia:

1. Alves, C. Hipotireoidismo Congênito. In: Endocrinologia pediátrica. 2019 (39):589-609.
2. Alves, C, et al. Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal. Departamento Científico de Endocrinologia (2019-2021). Sociedade Brasileira de Pediatria. Nº 05, novembro de 2018.
3. Christensen-Adad FC, Mendes-dos-Santos CT, Goto MMF, Sewaybricker LE, D'Souza-Li LFR, Guerra-Junior G, et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 IU/mL have congenital hypothyroidism. J Pediatr (Rio J). 2017;93(6):649---654.
4. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML et al. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3): 184-92.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Portaria Conjunta n. 5, de 16 de abril de 2021.
6. Silva LO, Dias VMA, Silva IN, Chagas AJ, Hipotiroidismo congênito transitório: perfil das crianças identificadas no programa estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49(4):521-8.
7. Trotsenburg PV, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peter C, Fugazzola L et al. Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus Guidelines Update. An Endo-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid.2021; 31(3): 387-419.
8. Nascimento ML, Rabello FH, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, Linhares RMM et al. Newborn Screening Program for congenital hypothyroidism of the State of Santa Catarina, Brazil: etiological investigation in the first visit. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(9):627-32.
9. Ramos J, Lacerda Filho L, DeMartini A, Silveira R, Pereira R, Sandrini Neto R et al. Clinical and laboratory features of children and adolescents with congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis in Southern Brazil. Arq Bras Endocrinol Metab.2012;56(3):201-8.
10. Manual de Práticas do Programa de Triagem Neonatal da Bahia. 2. Ed. Salvador: APAE Salvador, 2010.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Portaria n.822, de 6 de junho de 2001.
12. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, Trotsenburg. Diagnosis and management of central congenital hypothyroidism. Front Endocrinol. 2021;12: 686317. doi: 10.3389/fendo.2021.686317.
13. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision). Mass Screening Committee, Japanese Society, Mass Screening Committee, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and Japanese Society for Mass Screening. Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24(3),107-133.



14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
15. Brito S, Andrade C, Alves C. Adhesion to treatment by children with congenital hypothyroidism: Knowledge of caregivers in Bahia state, Brazil. Rev Paul Pediatr. 2021;39:1-8.
16. Brasil. Diário Oficial da União. Seção I. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021.

