

HIPO Tireoidismo congênito

Isabela Tavares Sartoris

Luiza Peloso Navega

Maria Fernanda Swerts Belli

Gérsika Bitencourt Santos Barros

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma condição metabólica sistêmica que se caracteriza pela produção insuficiente de hormônios tireoidianos, especificamente a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). Esses hormônios desempenham papéis essenciais no corpo humano, sendo fundamentais para o desenvolvimento e a maturação do sistema nervoso central, bem como para o funcionamento adequado de diversos órgãos e sistemas (ALVES et al., 2018).

Entre as enfermidades endócrinas congênitas, o HC é a mais frequente, apresentando uma incidência estimada entre 1:2.000 e 1:4.000 nascimentos vivos,

especialmente em regiões com deficiência de iodo. No Brasil, esses números são semelhantes, com uma prevalência variando de 1:2.595 a 1:4.795. Estudos recentes, entretanto, apontam um aumento dessa taxa nos Estados Unidos, passando de 1:4.094 em 1987 para 1:2.372 em 2002. As razões para esse crescimento ainda não estão totalmente esclarecidas, mas há indícios de que a detecção de casos subclínicos, possivelmente relacionada à adoção de valores de corte mais baixos nos testes de triagem com o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e à inclusão de casos de hipotireoidismo transitório, pode ter contribuído para essa mudança. A prevalência também varia entre grupos étnicos, sendo menos comum entre afro-americanos em comparação com hispânicos (1:10.000 contra 1:2.700), além de ser mais frequente em mulheres, com uma proporção de 2:1. Além disso, crianças com síndrome de Down apresentam uma probabilidade 35 vezes maior de desenvolver HC em relação à população geral (MACIEL et al., 2013).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), coordenado pelo Ministério da Saúde em parceria com as Secretarias de Saúde estaduais, municipais e do Distrito Federal, promove a triagem neonatal para o diagnóstico precoce do HC. Essa triagem é realizada por meio da dosagem do TSH em amostras de sangue coletadas em papel-filtro. A importância desse programa reside na necessidade de identificação e tratamento imediatos, uma vez que o HC não tratado pode causar graves prejuízos ao desenvolvimento infantil, incluindo atraso no crescimento, comprometimento cognitivo significativo e, em casos mais graves, danos irreversíveis (BRASIL, 2021).

BASES GENÉTICAS

A maioria dos casos de disgeusia tireoidiana ocorre de forma esporádica, embora cerca de 2% apresentem um padrão familiar. A busca por uma causa genética para essa condição, predominantemente esporádica, baseia-se em fatores como a maior incidência entre o sexo feminino (duas a três vezes superior à do sexo masculino), a frequente associação com outras malformações e o papel essencial dos fatores transcricionais no desenvolvimento da glândula tireoide. Essa glândula é a primeira a se formar durante o desenvolvimento embrionário, com sua organogênese iniciando a partir do espessamento endodérmico (divertículo tireoideo) no assoalho da faringe primitiva. Esse divertículo migra em direção caudal, atingindo sua posição cervical final por volta da sétima semana de gestação. As células foliculares, principais responsáveis pela síntese hormonal, derivam quase totalmente do primórdio tireoideo e só iniciam sua diferenciação após a conclusão desse processo migratório. Estudos indicam que os fatores de transcrição FOXE1 (forkhead box E1, também conhecido como FKHL15, TITF-2 e TTF2), NKX2.1 (ou TITF-1, TTF1) e PAX-8 são cruciais tanto para a migração quanto para a proliferação glandular (Tabela 1) (BONDI et al., 2023).

O gene FOXE1, localizado no cromossomo 9q22, pertence a uma família de proteínas que interagem com o DNA através de um domínio forkhead. Durante o desenvolvimento embrionário, o FOXE1 está presente na tireoide, na bolsa de Rathke, em estruturas da faringe e nos folículos capilares. Mutações em ambos os alelos desse gene, em humanos, estão associadas à síndrome de Bamforth, caracterizada por agenesia tireoidiana e anomalias da linha média, como o palato fendido. O TTF2 também participa do controle transcricional dos genes da tireoglobulina (TG) e da tireoperoxidase (TPO).

O gene TTF1, localizado no locus 14q12-q21, codifica uma proteína de 42 kDa que se liga ao DNA por meio de uma sequência homeodomain (fatores transcricionais com uma sequência de 61 aminoácidos chamada homeobox). Em ratos, o mRNA do Ttf1 aparece na faringe no nono dia do desenvolvimento embrionário, antes da migração das células precursoras foliculares. Além da tireoide, o TTF1 é expresso no pulmão, cérebro e hipófise anterior. Em adultos, atua como fator transcricional para o gene da TG, da

TPO e do receptor de TSH (rTSH). Estudos envolvendo 61 e 15 pacientes com disgeusia tireoidiana (DT) não identificaram mutações nesse gene. Entretanto, um relato descreveu um recém-nascido com síndrome de dificuldade respiratória severa, tireoide em localização normal, TSH elevado e deleção heterozigótica do cromossomo 14q13, sugerindo que a haploinsuficiência para o TTF1 poderia ser responsável pelo prejuízo na maturação pulmonar e na função tireoidiana. Esse conceito foi reforçado pela detecção da mesma deleção em duas irmãs consanguíneas com hipotireoidismo congênito (HC) e doença respiratória aguda e recorrente. Estudos mais recentes apontam mutações missense, frameshift ou deleção cromossomal em pacientes com hipertireotropinemia, doenças respiratórias neonatais e ataxia, evidenciando a forte relação entre mutações no TTF1 e o fenótipo de déficit neurológico e doença respiratória neonatal (MAVROMATI et al., 2021).

Por sua vez, o gene PAX-8, localizado no locus 2q12-q14, é expresso no divertículo tireoideo, além do cérebro e dos rins. Na tireoide, esse fator transcricional participa do desenvolvimento glandular e da expressão dos genes da TG e da TPO. As mutações descritas na literatura revelam diferenças significativas nos achados bioquímicos e fenotípicos entre os pacientes (Tabela 2). Em humanos, uma mutação em um único alelo do gene PAX-8 é suficiente para causar HC, enquanto ratos heterozigóticos para esse gene não apresentam fenótipo patológico. Um estudo relatou uma mutação heterozigótica no gene PAX-8 em um paciente com HC e hipoplasia da glândula tireoide. Curiosamente, essa mesma mutação foi encontrada na mãe do paciente, que não apresentava o fenótipo de HC. Essa diferença sugere que a penetrância incompleta ou a presença de mutações em outros genes PAX-8 poderiam explicar tais achados. Dados ainda não publicados de estudos recentes indicam que, em 15 pacientes com HC devido à agenesia da glândula, não foi encontrada mutação no gene PAX-8.

Essa exploração genética tem contribuído significativamente para a compreensão das bases moleculares das disfunções tireoidianas, apontando caminhos para diagnósticos mais precisos e intervenções terapêuticas cada vez mais eficazes.

Tabela 1. Desenvolvimento da Glândula Tireóide, genes expressos e correlação fenótipo com genótipo mutado.

A Organogênese		Células primordiais indiferenciadas	Migração	Proliferação das células precursoras	Diferenciação funcional	Expansão das células diferenciadas
B Expressão Gênica	TTF1	+	+	+	+	+
	TTF2	+	+	+	+	+
	PAX-8	+	+	+	+	+
	TSHR	-	-	+	+	+
	TG, TPO	-	-	-	+	+
C Fenótipo esperado na ausência de expressão dos genes acima		Agenesia	Agenesia Ectopia	Agenesia	Bócio Hipoplasia	Hipoplasia
D Mutações descritas relacionadas ao fenótipo		-	PAX-8	TTF2	TSHR, PAX-8 TG, TPO	TSHR PAX-8

Etapas da organogênese e diferenciação. Observamos os genes expressos no momento da organogênese e diferenciação. A Tireoglobulina e a Tireoperoxidase (TG, TPO) aparecem somente quando a migração da glândula está completa. Evidencia o fenótipo clínico esperado se a morfogênese parar na etapa indicada em (A). Indica os genes mutados descritos na literatura em relação ao fenótipo relacionado no quadro (C).

(PERONE et al., 2024)

Tabela 2. Resumo de mutações do gene do PAX-8, registradas na literatura.

Códon	Aminoácido normal	Aminoácido mutado	Fenótipo	Expressão da tireoglobulina	Ocorrência	Referências
31	Arg	His	Hipoplasia	Não dosada	Esporádico	22
40	Gln	Pro	Hipoplasia	Normal	Esporádico	23
57	Cys	Tyr	Hipoplasia	Normal	Familiar	24
			Hipoplasia	Normal	Familiar	
62	Leu	Arg	Rudimento cístico	Normal	Familiar	22
108	Arg	STOP	Ectopia com Hipoplasia	Elevada	Esporádico	22

Podemos observar, entre as diversas mutações descritas, a ausência de associação com o fenótipo apresentado pelo paciente, com a expressão da tireoglobulina e com o tipo de ocorrência.

(PERONE et al., 2024)

O gene do receptor do TSH (rTSH) está localizado no cromossomo 14q31. Esse receptor exerce um papel fundamental na mediação das ações do TSH, influenciando o crescimento, o metabolismo e as funções celulares, com o propósito final de promover a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos. Quando ocorrem alterações moleculares nesse receptor, pode-se desenvolver uma condição conhecida como resistência ao TSH. A insensibilidade total ao TSH leva a uma glândula tireoide hipoplásica, com produção e secreção hormonal reduzidas. Por outro lado, na resistência parcial, observa-se uma concentração elevada de TSH, mas com níveis hormonais periféricos normais, caracterizando a hipertireotropinemia eutireoidiana. Nesses casos, o tamanho da glândula tireoide pode ser normal ou aumentado.

Diversos estudos identificaram mutações inativantes (com perda de função), tanto homozigóticas quanto heterozigóticas compostas, no receptor de TSH, associadas ao

hipotireoidismo e à hipoplasia tireoidiana. Um modelo experimental em camundongos da linhagem hyt, que apresenta hipotireoidismo severo, revelou uma mutação homozigótica no quarto segmento transmembranoso do receptor, resultando em uma glândula de localização normal, porém hipoplásica.

A tabela 3 apresenta um resumo das mutações do gene do receptor do TSH descritas até o momento. Dados laboratoriais apontaram a presença de um polimorfismo, já mencionado por De Roux e colaboradores, no éxon 7, especificamente no códon 187 do gene do receptor do TSH, em 13 pacientes com hipoplasia tireoidiana. Esse códon é responsável por codificar a asparagina, utilizando as trincas AAT ou AAC. A análise revelou que, em cinco pacientes, a asparagina foi codificada pelo códon homozigótico AAT; em dois, pelo códon homozigótico AAC; e em seis, pelo padrão heterozigótico AA (BODE et al., 2021).

Esses achados reforçam a importância das investigações genéticas na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento tireoidiano, fornecendo subsídios valiosos para diagnósticos mais precisos e condutas terapêuticas mais eficazes.

Tabela 3. Resumo das mutações no gene do receptor do TSH, descritas na literatura.

Códon	Aminoácido Normal	Aminoácido Mutado	Referências Bibliográficas
41	Cys	Ser	31
109	Arg	Glu	32
162	Pro	Ala	26,31
167	Ile	Asn	26
324	Gln	STOP	31
390	Cys	Trp	31,33
390	deleção de 18pb	419 STOP	33
410	Asp	Asn	31
450	Arg	His	34
477	Thr	Ile	35
498	Gly	Ser	34
525	Phe	Leu	31
546	Trp	STOP	31,32
553	Ala	Thr	27
609	Arg S	TOP	36
655	Val	STOP	37
Sítio doador de splice intron 6		Transversão G → C	37

(PERONE et al., 2024)

A dishormonogênese da glândula tireoide refere-se a defeitos em proteínas essenciais na síntese de hormônios tireoidianos (HT), sendo caracterizada clinicamente pelo bócio. O transporte de iodeto na membrana basal ocorre pelo NIS (natrium-iodide symporter), codificado pelo gene SLC5A5 no locus 19p13. Mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas nesse gene estão associadas ao hipotireoidismo por captação deficiente de iodeto. Já o transporte na membrana apical é mediado pela pendrina, gene SLC26A4 no locus 7q31. Mutações nesse gene causam a síndrome de Pendred, uma condição autossômica recessiva marcada por surdez neurosensorial, bócio e teste do perclorato parcialmente positivo, embora a maioria dos pacientes seja eutireoidea em ambientes com ingestão normal de iodo.

A tireoglobulina (TG), fundamental para a síntese hormonal e o armazenamento de iodo, é codificada por um gene no locus 8q24, contendo 48 exons. Mutações nesse gene, descritas tanto em humanos quanto em modelos animais, causam bócio desde a infância, com pacientes variando entre hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico ou eutireoidismo. A captação de iodo radioativo é elevada, e a herança geralmente é autossômica recessiva, embora casos de transmissão dominante também tenham sido relatados. Modelos animais, como os ratos cog/cog, apresentam TG alterada retida no retículo endoplasmático, enquanto camundongos rdw/rdw possuem mutação na TG sem bócio, indicando que a ausência de bócio em humanos com hipotireoidismo congênito (HC) nem sempre é devida à hipoplasia ou mutação no rTSH.

O gene da tireoperoxidase (TPO) está no locus 2p25. Defeitos totais na organificação do iodeto, diagnosticados pelo teste do perclorato, ocorrem em cerca de 1:66.000 recém-nascidos, com mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas frequentemente identificadas. A descarga de radioiodo intratireoidiano após o teste do perclorato indica a presença de defeitos completos ou parciais na organificação, sendo esses defeitos frequentemente ligados a mutações no gene da TPO. Recentemente, duas NADPH oxidases, THOX1 e THOX2, foram associadas a defeitos na organificação, com mutações no gene THOX2 (locus 15q21) descritas em pacientes com hipotireoidismo severo ou leve, dependendo da perda de função mono ou bialélica (BODE et al., 2021).

Deficiências pituitárias hormonais combinadas (DPHC) podem resultar de mutações em fatores transcricionais hipofisários, como POU1F1 (PIT1), PROP1, LHX3 e HESX1, levando à deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, incluindo o TSH. O PROP1, por exemplo, está associado a deficiência de GH, PRL, TSH, LH e FSH, com deleções específicas, como a AG:301-302delAG, causando uma proteína truncada (GUERRI et al., 2019).

A resistência ao hormônio tireoidiano (RHT) é um distúrbio hereditário caracterizado por resposta tecidual diminuída ao T3, resultando em níveis elevados de T3 e T4 com TSH normal. Os portadores apresentam fenótipo variável, incluindo bócio, sintomas de hipo ou hipertireoidismo e atraso no crescimento. Frequentemente, a RHT está associada a mutações no receptor beta do hormônio tireoidiano (TR β). Estudos recentes indicam que alguns casos de RHT sem mutação no TR β podem estar ligados a alterações em outros genes, como o receptor de ácido retinoico ou coativadores (BRENTA et al., 2013).

FISIOPATOLOGIA

O controle dos hormônios tireoidianos se dá pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O TRH hipotalâmico estimula o TSH da hipófise, que promove a secreção de T3 (20%) e T4 (80%), com este último sendo convertido em T3 nos tecidos periféricos (LASZLO HEGEDÜS et al., 2022; NUGURU et al., 2022). Esse mecanismo opera por feedback negativo: níveis elevados de hormônios tireoidianos inibem TRH e TSH, mantendo a homeostase hormonal (LAUFFER et al., 2021).

A tireoide produz todo o T4 e 20% do T3, enquanto o restante é obtido por deiodinação periférica, mediada pelas deiodinases DIO1 e DIO2. A DIO1 atua no fígado, com rápida liberação na circulação, enquanto a DIO2, presente no cérebro e tecido adiposo, tem ação mais prolongada, permitindo a regulação fina do eixo. Quando o T4 cai, o hipotálamo aumenta a expressão da DIO2, intensificando a conversão para T3 e suprimindo o TSH (LASZLO HEGEDÜS et al., 2022).

O hipotireoidismo afeta diversos órgãos, gerando sintomas neurossensoriais, gastrointestinais e musculoesqueléticos, além de reduzir o metabolismo basal e a temperatura corporal. No sistema cardiovascular, há aumento da resistência vascular, diminuição do débito cardíaco e maior risco de síndrome metabólica, com dislipidemia e hipertensão (ZAMWAR; MUNESHWAR, 2023).

A Tireoidite de Hashimoto é a principal causa de hipotireoidismo primário em áreas com iodo suficiente. Trata-se de uma doença autoimune multifatorial, com infiltração linfocitária e presença de autoanticorpos (anti-TPO e antitireoglobulina). Frequentemente, associa-se a outras doenças autoimunes, como diabetes tipo I e doença celíaca (CHIOVATO; MAGRI; CARLE, 2019; HUGHES; EASTMAN, 2021; ZAMWAR; MUNESHWAR, 2023).

Os fatores genéticos e ambientais influenciam o tipo de hipotireoidismo. No primário, além da Hashimoto, há relação com deficiência de vitamina D, selênio e ingestão moderada de álcool. A deficiência de iodo, antes ligada ao cretinismo, foi controlada por programas de fortificação alimentar. O hipotireoidismo central, por sua vez, é geralmente causado por adenomas pituitários, trauma cranioencefálico ou Síndrome de Sheehan. Há também mutações genéticas associadas à autoimunidade e ao hipotireoidismo congênito, incluindo defeitos no receptor de TSH e disormonogênese da tireoide (ZAMWAR; MUNESHWAR, 2023).

SINTOMAS

A maioria dos recém-nascidos com hipotireoidismo congênito (HC) parece saudável ao nascer, uma vez que o hormônio tireoidiano materno (T4) atravessa a placenta, contribuindo para a manutenção dos níveis de tiroxina cerebral. No cérebro, a atividade da desiodase converte o T4 em T3, garantindo concentrações quase normais de T3 no sistema nervoso central. Essa compensação, no entanto, afeta outras áreas, como o esqueleto, resultando em atraso na maturação óssea, visível em exames radiológicos.

O diagnóstico clínico do HC é difícil, pois os sintomas aparecem gradualmente ao longo de semanas ou meses e, muitas vezes, são inespecíficos. Por isso, apenas cerca de 5% dos casos são identificados no período neonatal (ALVES et al., 2018). Os recém-nascidos com HC geralmente apresentam peso e estatura normais, mas sinais como icterícia neonatal prolongada, letargia, choro rouco, dificuldade para mamar, constipação, macroglossia, hérnia umbilical, hipotonia e pele seca podem surgir com o tempo. Em

alguns casos, o bócio palpável está presente, especialmente em recém-nascidos com disormonogênese, mas pode se manifestar posteriormente, mesmo com tratamento. Radiografias das epífises do joelho frequentemente indicam atraso na ossificação, refletindo a gravidade do hipotireoidismo fetal. Estudos de triagem neonatal no Brasil indicaram que o HC está associado a hérnia umbilical (48,9%), base nasal alargada (46,6%) e icterícia prolongada além de 7 dias (44,4%); em 20% dos casos, não houve manifestações clínicas visíveis (MACIEL et al., 2013).

Se o HC for causado por hipopituitarismo, o bebê pode apresentar hipoglicemia por deficiência de hormônio do crescimento e ACTH/cortisol, além de micropênis em meninos. Esse tipo de HC, se não diagnosticado precocemente, representa risco de morte e geralmente não é detectado pela triagem neonatal baseada na dosagem de TSH (MACIEL et al., 2013).

Outras manifestações clínicas do HC incluem: Mixedema, ganho de peso, atraso no fechamento das fontanelas, hipotermia, livedo, pele fria e seca, edema pré-tibial, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), bradifasia, taquicardia (em casos de ICC acentuada), atraso na queda do coto umbilical, rinorreia, obstrução nasal e respiração ruidosa, edema e obstrução das vias respiratórias, retardamento mental e cretinismo (se não tratado antes dos 2 anos de idade), ataxia, defeitos na fala, afasia, estrabismo, anemia e hipocromia, redução do crescimento e atraso de idade óssea, atraso puberal (SALES, 2016).

O diagnóstico de HC deve ser considerado em lactentes com icterícia prolongada, hipotermia transitória, fontanela posterior aumentada, dificuldade de sucção ou dificuldades respiratórias durante a amamentação. Os sinais clássicos tornam-se mais evidentes entre 6 e 12 semanas de vida, incluindo letargia, constipação intestinal e hérnia umbilical. A fácies cretinoide e o retardo de crescimento surgem progressivamente após os primeiros meses de vida (MACIEL et al., 2013).

DIAGNÓSTICO

No Brasil, a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito (HC) é feita por meio da dosagem do TSH, utilizando imunofluometria em amostras de sangue coletadas pelo teste do pezinho (papel filtro). O ponto de corte é de 10 mUI/L, e a coleta deve ocorrer entre 48 horas e o 5º dia de vida, permitindo que o pico fisiológico do TSH e o hormônio materno sejam metabolizados. Coletas antes de 48 horas podem gerar resultados falso-positivos. Para recém-nascidos a termo com TSH abaixo de 10 mUI/L, não há necessidade de acompanhamento adicional. Esse limite previne falsos negativos e garante tratamento precoce para crianças com valores limítrofes. A avaliação clínica isolada não é eficaz para diagnosticar o HC, já que os sinais aparecem de forma lenta e inespecífica, sendo que apenas 5% dos casos são identificados clinicamente no período neonatal. Entre os primeiros sinais estão icterícia prolongada, letargia, choro rouco, constipação, macroglossia, hérnia

umbilical, hipotonia, movimentos lentos e pele seca. Quando o TSH está entre 10 e 20 mUI/L, uma nova coleta deve ser realizada, com a maioria dos resultados retornando ao normal. Se o TSH estiver acima de 20 mUI/L, a criança precisa ser avaliada imediatamente com exames adicionais de função tireoidiana (BRASIL, 2021).

Os testes de triagem neonatal não confirmam o diagnóstico de HC, exigindo confirmação laboratorial com dosagens de TSH e T4 total (T4T) ou livre (T4L). Quando há alterações no teste de triagem, é necessária uma avaliação clínica imediata, incluindo histórico médico, exame físico e exames laboratoriais. A confirmação deve ocorrer entre a primeira e segunda semana de vida, quando os níveis normais de TSH já caíram para 10 μ U/mL. Se o TSH estiver acima desse valor e o T4T/T4L estiver baixo, o diagnóstico de HC primário é confirmado e o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado. Nos casos em que o TSH está entre 6 e 10 μ U/mL com T4 normal, a criança deve ser acompanhada semanalmente. Caso o TSH permaneça elevado até o primeiro mês de vida, alguns especialistas recomendam iniciar o tratamento com reavaliação aos 3 anos de idade. Em prematuros ou crianças doentes, T4T/T4L baixos com TSH normal geralmente não requerem tratamento, a menos que haja suspeita de disfunção hipotalâmica ou hipofisária. Cerca de 5% dos casos de HC apresentam aumento tardio do TSH, que pode não ser detectado na triagem neonatal, exigindo dosagem de TSH e T4 mesmo com triagem inicial normal. Meninos com deficiência da proteína carreadora de T4 (TBG) apresentam T4T baixo, mas T4L normal, não necessitando de tratamento. Quando o T4 total está baixo, deve-se solicitar a dosagem de T4 total, T4 livre, TSH e TBG. A análise da idade óssea ao nascimento, por radiografia simples do joelho, pode indicar sinais de hipotireoidismo intrauterino e prever o desenvolvimento psicomotor no primeiro ano de vida (ALVES et al., 2018)

Para esclarecer a etiologia do HC, que é primária em cerca de 90% dos casos, exames como ultrassonografia cervical (com Doppler), cintilografia da tireoide e dosagem de tireoglobulina são recomendados. A investigação inicia-se com a ultrassonografia cervical e, se necessário, a cintilografia complementa o diagnóstico. Caso esses exames não estejam disponíveis ou o diagnóstico ainda não esteja claro, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado sem atrasos, e a determinação da causa pode ser feita após os 3 anos de idade, quando a suspensão temporária do tratamento permitirá concluir a investigação (BRASIL, 2021).

TRATAMENTO

A intervenção para o hipotireoidismo congênito (HC) deve ocorrer dentro de 14 dias após o nascimento, pois, após esse período, a falta de tratamento pode ocasionar danos cerebrais irreversíveis, especialmente em casos de atireose ou disormonogênese grave. Iniciar o tratamento precocemente pode reverter completamente os efeitos adversos do HC grave. O medicamento preferencial é a levotiroxina (LT4), já que a maior parte do T3 no sistema nervoso central é derivada da conversão local de T4. A dose inicial recomendada é de 10 a 15 $\mu\text{g/kg/dia}$, sendo que, por enquanto, os comprimidos de LT4 são preferíveis às soluções líquidas, que ainda não têm aprovação. Os comprimidos devem ser triturados e diluídos em uma pequena quantidade de água ou leite materno e administrados via oral uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã e em jejum. É fundamental esperar 30 minutos antes de oferecer alimentos à criança. Se ocorrer vômito logo após a administração, a mesma dose deve ser repetida. Caso o jejum não seja possível, a LT4 pode ser administrada entre as mamadas, com ajustes baseados nas concentrações hormonais. Deve-se evitar o uso do medicamento junto com substâncias que interfiram na absorção, como ferro, cálcio ou soja (ALVES et al., 2018).

O acompanhamento clínico deve incluir avaliação do crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor e monitoramento laboratorial da função tireoidiana, com dosagens de TSH e T4 livre ou total, a fim de garantir um desenvolvimento adequado. A frequência das avaliações será determinada de acordo com os achados clínicos e laboratoriais. Em casos de TSH elevado, recomenda-se aumentar a dose de levotiroxina e repetir os exames após quatro semanas. Ajustes na dose devem ser feitos com base nos resultados laboratoriais e avaliação clínica, com coletas realizadas antes da administração do medicamento. O tratamento costuma ser contínuo, exceto em casos de suspeita de hipotireoidismo transitório. Em situações de hipotireoidismo neonatal transitório, quando não há uma causa definida ou quando os exames e a ultrassonografia da tireoide estão normais, o tratamento pode ser interrompido aos três anos para nova avaliação. Após um mês sem a medicação, é necessário realizar três dosagens mensais de TSH. Caso o TSH permaneça abaixo de 5 mUI/L, o diagnóstico de hipotireoidismo transitório é confirmado (BRASIL, 2021).

O objetivo do tratamento é garantir o crescimento adequado e o desenvolvimento psicomotor da criança, evitando excessos que possam levar a complicações como craniossinostose ou alterações comportamentais. Além disso, busca-se manter os níveis hormonais dentro dos valores de referência, com T4 livre entre 1,4 e 2,3 ng/dl e T4 total entre 10 e 16 $\mu\text{g/dl}$, além de manter o TSH entre 0,4 e 4 $\mu\text{U/ml}$ (ALVES et al., 2018).

PROGNÓSTICO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma deficiência hormonal presente desde o nascimento, e o prognóstico depende de diversos fatores, como a gravidade da deficiência hormonal, a idade de início do tratamento e a adesão ao mesmo. O diagnóstico precoce é essencial para garantir um bom prognóstico, e a triagem neonatal, com dosagens de TSH e T4 livre, é uma ferramenta importante para identificar a condição precocemente. Estudos indicam que iniciar o tratamento com levotiroxina nas primeiras semanas de vida resulta em melhores resultados neuropsicológicos quando comparado ao tratamento tardio (LAZARUS et al., 2014; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 2017).

Com a intervenção terapêutica correta, muitas crianças apresentam desenvolvimento cognitivo e físico normal. A maioria das crianças tratadas precocemente apresenta QI dentro da faixa normal e desenvolvimento motor adequado (MÜLLER et al., 2016). No entanto, a falta de tratamento ou a intervenção tardia pode resultar em déficits permanentes no desenvolvimento neurológico (FISHER et al., 2015). Embora o prognóstico seja geralmente positivo com tratamento adequado, complicações podem surgir em casos de tratamento inadequado, como atraso no crescimento e problemas na função cognitiva (KLEIN et al., 2018). Além disso, o monitoramento contínuo dos níveis hormonais é necessário para ajustar a dose de levotiroxina e evitar tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo induzido pelo tratamento (HOLLOWELL et al., 2002).

Em resumo, o prognóstico do hipotireoidismo congênito é geralmente favorável quando o diagnóstico é precoce e o tratamento é iniciado de forma adequada. A adesão ao tratamento e o acompanhamento regular são fundamentais para garantir o desenvolvimento saudável da criança e prevenir complicações associadas à condição.

REFERÊNCIAS

ALVES, C. et al. **Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal. Sociedade Brasileira de Pediatria.** 2018;5:1-12. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21369c-DC_Hipotireoidismo_Congenito.pdf>

AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Guidelines for the Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Adults. 2017.

BRASIL. **Portaria Conjunta nº 05, de 16 de abril de 2021.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 16 abr. 2021. Seção 1, p. 45

BONDI, B. Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*, v. 16, n. 1, p. 87-87, 27 dez. 2023.

BODE, H. et al. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression..

BRENTA, G. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.57, p. 265-291, 1 jun. 2013.

FISHER, D. A. et al. Congenital hypothyroidism: a review. *Pediatrics*, v. 136, n. 6, p. e1431-e1440, 2015. DOI: 10.1542/peds.2015-1505.

GUERRI, G. et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *PubMed*, v. 90n. 10-S, p. 83-86, 30 set. 2019

HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population: National Health and Nutrition Examination Surveys 1988 to 1994. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8188.

JAMA psychiatry, v. 78, n. 12, p. 1375-1375, 1 dez. 2021

KLEIN, A. H. et al. Long-term outcomes of patients with congenital hypothyroidism. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 6, p. 805-825, 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00127.

LASZLO HEGEDUS et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature reviews. Endocrinology*, v. 18, n. 4, p. 230 - 242, 18 jan. 2022

LAUFFER, P. et al. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. *Frontiers in endocrinology*, v. 12, 9 set. 2021.

LAZARUS, J. H. et al. Thyroid function in pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 3, p. 1075-1096, 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-3750.

LUCA CHIOVATO; MAGRI, F.; CARLE, A. Hypothyroidism in Context: Where Weve Been and Where We're Going. *Advances in therapy*, v. 36, n. S2, p. 47-58, 1 set. 2019.

MAVROMATI, M.; JORNAYVAZ, F. R. Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia; Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD. *International journal*

MACIEL, L. M. Z. et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 57, n. 3, p. 184-192, abril, 2013.

MÜLLER, I. et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital hypothyroidism: a systematic review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 29, n. 8, p. 865-877, 2016. DOI: 10.1515/jpem-2016-0145.

PERONE, Denise et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 62-69, 2004.

Ross DS Central hypothyroidism. [Internet]. 2019. [Acesso em 10 jan. 2025]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/contents/central-nypotyroidism>

SÁLES, P. A. A.; HALPERN, A.; CERCATO, C. O essencial em endocrinologia. 1. ed. São Paulo: Manole, 2016. ISBN 9788527727907.

ZAMWAR, U. M.; MUNESHWAR, K. N. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Curêus*, 30 set. 2023.

PERGUNTAS

1) Qual é a principal causa de hipotireoidismo primário em áreas com iodo suficiente?

- a) Deficiência de iodo
- b) Tireoidite de Hashimoto
- c) Doença de Graves
- d) Hipopituitarismo

2) Qual dos seguintes fatores é considerado essencial para o desenvolvimento da glândula tireoide durante a embriogênese?

- a) Fatores transcricionais FOXE1, NKX2.1 e PAX-8
- b) Presença de anticorpos antitireoidianos
- c) Produção de T3 e T4 pelo feto antes da 4ª semana gestacional
- d) Estimulação materna pelo TSH fetal

3) Sobre a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no Brasil, assinale a alternativa correta:

- a) O teste é baseado na dosagem de T4 livre no sangue do recém-nascido
- b) O exame deve ser realizado antes de 24 horas de vida para evitar falsos negativos
- c) A triagem utiliza a dosagem de TSH em amostras de sangue coletadas em papel filtro
- d) O diagnóstico de hipotireoidismo congênito pode ser confirmado apenas pela triagem neonatal

4) Explique por que a triagem neonatal do hipotireoidismo congênito é essencial para o desenvolvimento infantil e quais os riscos da ausência de tratamento precoce.

5) Descreva os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no hipotireoidismo congênito e suas manifestações clínicas mais comuns.