Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

## Hipotireoidismo Congênito

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Colégio Brasileiro de Radiologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Maciel LMZ, Castro AS, Kimura ET, Nogueira CR,

Mazeto GMFS, Ribeiro PKR, Nascimento ML,

Marini SL, Nesi-França S, Vieira SE

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



Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

#### DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias Medline e SciELO, utilizando os seguintes termos descritivos (MESH *TERMS*): Congenital Hypothyroidism; Ethnic Group; Neonatal Screening; Congenital Abnormalities; infant, Premature; Blood Transfusion; Neurological disorders, Thyroxine, epidemiology, diagnosis, prognosis, treatment outcome, therapeutic use.

#### GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos. (estudos não controlados.
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

#### **OBJETIVO:**

Analisar as recomendações para os principais procedimentos diagnósticos e terapêuticos do Hipotireoidismo Congênito, com base na melhor evidência científica disponível.

#### **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

#### Introdução

O hipotireoidismo congênito (HC) representa uma das causas mais frequentes de retardo mental, que pode ser prevenida com o diagnóstico precoce e tratamento adequado. Em condições de normalidade, após a metade da gestação, o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide torna-se funcional. Entre 24ª-28ª semanas, o hormônio tireotrófico (TSH) fetal eleva-se consideravelmente e permanece alto até o nascimento e, em resposta a este estímulo de TSH, o T, fetal aumenta paralelamente. Neste período, observa-se um aumento progressivo do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) hipotalâmico e, uma resposta peculiar do eixo hipotálamohipófise-tireoide durante a gestação. Logo após o nascimento, pelo esfriamento da crianca no momento do parto, ocorre um pico adicional de liberação de TSH, que eleva os níveis séricos dos hormônios tireoidianos do recém-nascido. Esta disponibilidade adicional de HT auxilia na adaptação térmica do recém-nascido ao meio externo e está diretamente relacionada ao aumento agudo de TSH, com pico 30 a 60 minutos após o corte do cordão umbilical, e queda, em geral, para níveis menores que 10 mU/L, na primeira semana de vida.

O HC é o distúrbio endócrino congênito mais frequente, com incidência variando de 1:3.000 a 1:4.000 crianças nascidas vivas, entretanto, estudo mais recente, que utilizou um nível de corte mais baixo no teste de triagem neonatal, relatou incidência maior  $(1:1.446)^{1,2}(C)$ . No Brasil, a prevalência de HC é aproximada a estes valores, 1:4.795 em estudo que avaliou pacientes com disgenesia de tireoide<sup>3</sup>(B). A prevalência do HC é variável entre os grupos étnicos, sendo consideravelmente menos prevalente entre os negros americanos que entre os hispânicos  $(1:10.000 \times 1:2.700)$ , assim como é mais prevalente em mulheres  $(1:4.000 \times 1:7.700)$ . Também, crianças com síndrome de Down tem um risco 35 vezes maior para apresentar o HC que a população geral  $(p<0,0001)^4(C)$ .

Nesta diretriz, serão abordados os principais aspectos relevantes para o diagnóstico precoce e pronta instituição do tratamento do HC.

## 1. O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO É SEMPRE PERMANENTE OU PODE SER TRANSITÓRIO?

Crianças que nascem com TSH elevado e/ ou T, diminuído podem evoluir com persistência desta alteração (Hipotireoidismo Permanente) ou normalização da disfunção (Hipotireoidismo Transitório). Na maior parte dos casos o HC é permanente, resultante de alterações do desenvolvimento ou disfunção da tireoide. Em estudo de seguimento, 33 crianças com 3 ou mais anos de idade e HC sem causa identificada foram submetidas a suspensão do tratamento com tireotoxina e, após 4 semanas, realizaram testes de função tireoidiana, ultrassonagrafia de tireoide e cintilografia da tireoide, quando a ultrassonagrafia se mostrou anormal. Vinte e uma (64%) crianças apresentaram HC permanente (ausência ou ectopia de tireoide ou dishormonogênese) e 12 (36%) apresentaram HC transitório<sup>5</sup>(A).

## Recomendação

O hipotireoidismo neonatal pode ser permanente ou transitório. Recomenda-se a reavaliação, após os 3 anos de idade, das crianças em tratamento, que não apresentem etiologia do hipotireoidismo estabelecida<sup>5</sup>(A).

# 2. Quais são as causas do hipotireoidismo congênito permanente (HCP)?

Cerca de 85% dos casos de HCP são decorrentes de defeitos na formação glandular durante a embriogênese, denominados disgenesias tireoidianas (DT), que incluem a agenesia, hemiagenesia, ectopia de tecido tireoidiano e hipoplasia tireoidiana. A DT é geralmente esporádica, porém menor parcela dos casos pode ocorrer na forma familiar<sup>6</sup>(C). No

Brasil, estudo longitudinal incluiu 353 pacientes, entre 1990 e 2004, com HC permanente, sendo 37% ectopia, 28% dishormonogênese, 24% agenesia, 10% hipoplasia e 1% hemiagenesia de tireoide<sup>3</sup>(B).

O HC permanente também pode ser decorrente de defeito na síntese hormonal, denominado de dishormonogênese, que apresenta uma forma recessiva de herança e inclui mutações em diferentes genes envolvidos nas etapas da síntese do hormônio tireoidiano<sup>7,8</sup>(C).

O hipotireoidismo central decorre da falta de estímulo do TSH na glândula tireoide e é devido à má-formação ou disfunção hipofisária ou hipotalâmica e tem sido associado com mutações nos fatores transcricionais hipofisários e mutações no TSH beta, sendo que, casos de HC central individuais e familiares associados a mutações de diversos genes foram descritos na literatura médica<sup>9-11</sup>(C).

A síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano é uma doença rara, com espectro clínico variável, decorrente de diminuição da responsividade aos hormônios tireoidianos 12(C).

## Recomendação

A causa mais frequente de HC permanente é a disgenesia tireoidiana (DT), que inclui a agenesia, hemiagenesia, ectopia de tecido tireoidiano e hipoplasia tireoidiana<sup>3</sup>(B). Outras causas menos frequentes são a dishormonogenese, o hipotireoidismo central e a síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano<sup>6,12</sup>(C).

## 3. Quais são as causas do hipotireoidismo congênito transitório?

A causa mais frequente de HC transitório é a deficiência de iodo (cretinismo endêmico) e constitui a etiologia mais comum de retardo mental no mundo. A prevalência de crianças que apresentam hipotireoidismo neonatal transitório varia de uma região para outra, dependendo da suficiência iódica da área e pode ser erradicada com a suplementação de iodo. Crianças, nascidas entre 1966 e 1972, foram incluídas em ensaio clínico controlado e acompanhadas por 10 anos para avaliar a eficácia de aplicação intramuscular de iodo como profilaxia para o cretinismo endêmico. A suplementação de iodo previamente à formação do tubo neural foi eficaz para a prevenção do cretinismo endêmico e, também as medidas de função motora e intelectual foram superiores no grupo tratado, sugerindo efeito protetor para formas subclínicas da deficiência de iodo<sup>13</sup>(B).

O hipotireoidismo transitório pode resultar, também, de exposição intrauterina a drogas antitireoidianas usadas por mães com hipertireoidismo, passagem de anticorpos antitireoidianos maternos (TRAb), exposição pré ou pós-natal a excesso de iodo (uso de contraste iodado, uso de antissépticos iodados ou ingestão de alimentos ricos em iodo pela mãe) <sup>14,15</sup>(B) <sup>16-18</sup>(C).

#### Recomendação

A principal causa de HC transitório é a deficiência de iodo, que se caracteriza por ser a etiologia mais frequente de retardo mental no mundo e por ser prevenível com a suplementação de iodo <sup>13</sup>(B). Outras causas são: exposição intrauterina a drogas antitireoidianas, passagem de anticorpos antitireoidianos maternos e exposição pré ou pós-natal a excesso de iodo <sup>14,15</sup>(B) <sup>16-18</sup>(C).

#### 4. O HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO PODE OCORRER EM ASSOCIAÇÃO A ANORMALIDADES CONGÊNITAS?

Diversos estudos observacionais têm relatado uma incidência aumentada de anormalidades congênitas em pacientes com HC, destacandose anomalias cromossônicas como síndrome de Down, anormalidades cardíacas, palato e/ou lábios fendidos, problemas neurológicos e urogenitais<sup>4,19</sup>(C).

Estudo recente avaliou anormalidades morfológicas em 242 crianças holandesas participantes de 3 coortes de pacientes com HC de origem tireoidiana e as comparou com 1007 crianças de grupo controle sem HC. A porcentagem de crianças com HC com anormalidades maiores foi de 33,1%. Esta porcentagem foi ainda mais elevada nas crianças que apresentavam ectopia tireoidiana, em relação ao grupo controle (37,2% x 21,8%; p<0,001)<sup>20</sup>(B).

#### Recomendação

É recomendada a pesquisa de outras anormalidades congênitas em pacientes com HC permanente, uma vez que sua prevalência é mais elevada nestes pacientes que na população geral<sup>20</sup>(B).

#### 5. A TRIAGEM NEONATAL É EFICAZ PARA O RASTREAMENTO PRECOCE DO HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO?

O principal objetivo da triagem neonatal para o HC é evitar as sequelas, principalmente, o retardo mental secundário ao hipotiroidismo, o que pode ser conseguido com o início da terapêutica adequada nas duas primeiras semanas de vida<sup>21</sup>(B).

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

A sensibilidade dos testes de triagem neonatal para HC são elevadas, o que os tornam eficazes para rastrear a doença. Estudos populacionais realizados na Europa e nos Estados Unidos relatam sensibilidades próximas a 97% - 100% e especificidades de 98% a 100%<sup>22,23</sup>(B).

#### Recomendação

A triagem neonatal é recomendada para o  $HC^{22,23}(B)^{24}(C)$ .

#### 6. QUANDO DEVEM SER FEITOS OS TESTES PARA TRIAGEM NEONATAL DO HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO?

A triagem neonatal deve ser realizada após 48 horas do nascimento e até o 4° dia de vida, em recém-nascidos (RN) a termo, idealmente antes da alta da maternidade. No entanto, altas precoces (< 48 horas) podem resultar em resultados falso-positivos mais frequentes. Os testes de triagem para detecção do HC podem mostrar-se alterados mesmo na ausência de disfunção tireoidiana. Isto acontece, em parte, porque os níveis hormonais podem sofrer elevações fisiológicas transitórias logo após o parto e coletas precoces do teste de triagem podem acusar resultados falso-positivos<sup>24</sup>(C).

### Recomendação

Na criança nascida a termo, a triagem neonatal deve ser realizada entre 48 horas e o quarto dia de vida<sup>24</sup>(C).

#### 7. A TRIAGEM NEONATAL RECOMENDADA PARA RN A TERMO É EFICAZ PARA O RAS-TREAMENTO DE HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO EM PREMATUROS, DOENTES OU TRANS-FUNDIDOS?

No RN prematuro (RNPT), a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide está associada à dificuldade de adaptação da função tireoidiana ao ambiente externo após o parto, e é inversamente relacionada à idade gestacional. Os mecanismos imaturos de termogênese limitam a produção de TSH, reduzindo o seu pico após o nascimento. A capacidade tireoidiana de produção hormonal também é limitada e ocorre menor conversão periférica de T4 a T3. A resposta tecidual aos HT também é imatura. A hipotiroxinemia também ocorre em RN a termo (RNT) criticamente enfermo. A prematuridade pode resultar em falso positivos e negativos na triagem neonatal do hipotireoidismo congênito, tanto quando a pesquisa é realizada com T<sub>4</sub> como com TSH. Por outro lado, os prematuros portadores de formas de HC permanente podem apresentar resultados falso-negativos nos testes de triagem de hipotireoidismo, devido à elevação tardia do TSH. Em estudo transversal, foram comparados os níveis de T4 em RNPT e RNT e encontrados níveis significantemente mais baixos nos prematuros na primeira semana de vida (p<0,0001) que aumentaram progressivamente com a idade gestacional.

Os níveis de T4 livre também aumentaram progressivamente com a IG, sendo que com 35 semanas de idade gestacional, os níveis foram semelhantes aos dos RNT<sup>25</sup>(B). Estudo retrospectivo de uma coorte de RN admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal encontrou 0,95% de ocorrência de aumento tardio de TSH. Entre 13 casos de elevação tardia de TSH, 6 foram transitórias e 7 persistentes necessitando de tratamento. Onze em 13 neonatos eram prematuros. Elevações tardias de TSH também ocorreram em casos de sepse, casos cirúrgicos e problemas gastrointestinais<sup>26</sup>(B). Estudo de

coorte prospectiva incluiu 67 neonatos criticamente enfermos, sendo observado que os testes de triagem (TSH) anormais foram 40 vezes mais frequentes nos pacientes criticamente enfermos que em neonatos normais e 80% foram detectados na coleta tardia feita após a recuperação<sup>26</sup>(B).

Alguns estudos sugerem a repetição da triagem para HC para RNPT. A coleta do teste entre o terceiro e o sexto dias de vida foi repetida após 4 semanas para os RNPT de baixo e muito baixo peso ao nascer e mostrou níveis de TSH ≥ 10mIU/l em 19 de 3854 RN (0,5%). Foi feito diagnóstico de HC permanente em dois e de HC transitório em 5 crianças. Outros diagnósticos foram: possível HC compensado (6), elevação transitória de TSH (6). Dezesseis crianças (84%) necessitaram de tratamento<sup>27</sup>(C).

Quando houver necessidade de transfusão de sangue total, o teste deve ser coletado antes que a criança seja transfundida, independentemente da sua idade<sup>28</sup>(D).

## Recomendação

A estratégia de triagem neonatal para HC recomendada para RNT não é tão eficaz para prematuros e RN gravemente enfermos<sup>25</sup>(B). O momento ideal para a coleta dos testes de triagem em prematuros ou RN criticamente doentes não está definido, pois não há consenso na literatura. Para RNPT, é recomendada a repetição da triagem após cerca de 4 semanas<sup>29</sup>(B). Quando houver indicação de transfusão de sangue total, os testes de triagem devem ser coletados antes da transfusão<sup>28</sup>(D).

#### 8. Quais os exames adotados no Brasil para a triagem do hipotiroidismo congênito?

No Brasil, a triagem neonatal é realizada em amostra de sangue seco, em papel filtro, coletada por punção de calcanhar, através da dosagem de TSH sérico. Os resultados de TSH entre 10 e 20 mUI/l indicam a repetição do exame. Quando os resultados são superiores a 20 mUI/l, a criança deve ser convocada para consulta médica e os testes de função tiroidiana (T4 total e T4 livre) devem ser realizados em amostra de soro. No programa de Triagem Neonatal do Brasil, alternativamente, pode ser realizada a dosagem inicial de T, em amostra de papel filtro, seguida de dosagem de TSH quando resultado for abaixo de 6µg/dl. (portaria GM/MS 822 de 6 de junho de 2001). Esta estratégia é eficaz e também adotada em outros países<sup>30</sup>(B).

As duas estratégias para a detecção do HC têm sido utilizadas em diferentes países: dosagem inicial de TSH seguida da dosagem de T<sub>4</sub>; dosagem inicial de T<sub>4</sub> seguida da dosagem de TSH. Uma vez realizada a dosagem inicial de TSH, seguida da dosagem de T<sub>4</sub>, crianças com hipotireoidismo central ou que apresentarem elevação tardia do TSH poderão ser perdidas. Elevações tardias de TSH são particularmente comuns nas crianças com baixo peso ao nascimento  $(PN < 2.500g)^{30}(B)$ . Quando realizada a dosagem inicial de T, seguida da dosagem de TSH, além de permitir a detecção dos casos de hipotireoidismo primário, poderão detectar hipotireoidismo central e identificar crianças com deficiência de proteína transportadora de hormônio tireoidiano (TBG). Esta última não requererá tratamento para o HC. Entretanto, esta abordagem não detectará crianças com HC e que apresentam T<sub>4</sub> normal por disfunções tireoidianas mais leves. Uma comparação entre as duas abordagens que envolvem as dosagens de TSH e T4 em

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

sequências diferentes mostrou que uma criança entre 93.000 triadas não seria diagnosticada com a abordagem inicial com  $T_{4'}$  o que não aconteceria, caso se utilizasse o TSH como o exame inicial. Os resultados indicaram que as duas abordagens apresentam sensibilidades semelhantes para a triagem neonatal do  $HC^{30}(B)$ .

#### Recomendação

No Brasil, a triagem neonatal para HC é realizada através da dosagem de TSH em papel filtro, seguida de dosagem de  $T_4$  total e livre, quando necessária. Esta estratégia é eficaz e também adotada em outros países  $^{30}(B)$ .

#### 9. Os testes de triagem com resultados Alterados devem ser confirmados?

Os testes de triagem neonatal para HC não são diagnósticos e os resultados alterados devem ser confirmados, por métodos quantitativos de rotina para as dosagens de concentrações séricas de TSH e T<sub>4</sub>Total (T<sub>4</sub>T) ou T<sub>4</sub>Livre (T<sub>4</sub>L), realizadas em amostras sanguíneas coletadas por punção venosa. Estudos populacionais mostram que a sensibilidade e a especificidade dos testes de triagem neonatal para HC são elevadas<sup>22,23</sup>(B). No entanto, o número de casos falso-positivos pode ser alto. Em estudo retrospectivo americano, que encontrou sensibilidade e especificidade de 100% e 98%, respectivamente, o valor preditivo positivo ficou em torno de 1,9%<sup>23</sup>(B). Outro estudo americano, recente, avaliando 600.000 crianças por meio da coleta em papel-filtro, com dosagem de TSH por método imunofluorimétrico, encontrou 165 recémnascidos com TSH ≥ 20 microUI/mL.

Destes, 56 (33,9%) foram confirmados por dosagens quantitativas de TSH e  $T_4^{31}(B)$ .

No Brasil, também tem sido demonstrada alta ocorrência de falsos positivos $^{32,33}$ (A). Estudo retrospectivo, realizado no estado de Santa Catarina, visando avaliar o programa de rastreamento neonatal local, que utiliza dosagem de TSH neonatal por imunofluorimetria (papel filtro), confirma tal achado. Entre 390.759 crianças rastreadas, 590 testes alterados foram detectados. Porém, à avaliação clínica e laboratorial (dosagem de  $T_4$  e TSH em sangue venoso), o diagnóstico foi confirmado em 123  $(20.8\%)^{24}$ (C).

#### Recomendação

Os testes de triagem para HC com resultados alterados devem ser confirmados por meio da dosagem quantitativa venosa de TSH,  $T_4/T_4$ -livre<sup>23</sup>(B)<sup>32,33</sup>(A).

## 10. QUANDO O TRATAMENTO DEVE SER INICIADO?

O principal objetivo do tratamento do HC é a possibilidade de prevenir o retardo mental, tendo em vista o papel determinante que o hormônio tireoidiano desempenha no desenvolvimento cerebral. O tipo de comprometimento encontrado depende da fase em que a deficiência hormonal ocorreu. Quanto mais precoce o início do tratamento, melhor é o prognóstico em termos do desenvolvimento global da criança. Um estudo retrospectivo, realizado com crianças com idades entre 6 e 10 anos, tratadas por HC no primeiro mês de vida, mostrou que as crianças tratadas 30 dias após o nascimento apresentaram piores resultados em comparação às

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

tratadas previamente. A gravidade da doença e a precocidade do tratamento influenciaram a evolução mental<sup>34</sup>(B).

Em análise retrospectiva, sessenta e um pacientes com HC foram avaliados quanto ao desenvolvimento mental e psicomotor (índice de desenvolvimento mental - IDM e índice de desenvolvimento psicomotor - IDP) com 10 e 30 meses de vida, segundo o tratamento recebido. Os pacientes foram divididos em 4 grupos de tratamento com levotiroxina: início antes de 13 dias de vida com dose alta (≥ 9,5  $\mu g/kg/d$ ) ou dose baixa (<9,5  $\mu g/kg/d$ ) e início com 13 dias ou mais de vida e as mesmas doses descritas acima. Entre os pacientes com HC grave, apenas os tratados com doses altas e precocemente tiveram escores de IDP e IDM normais e mais altos que os outros três grupos (p=0.001 e p=0.035, respectivamente). Todos os pacientes com HC leve tiveram escores normais, exceto aqueles que receberam doses baixas de T4 e início após 13 dias, que evoluíram com escores de IDM mais  $(p=0.016)^{21}(B)$ .

#### Recomendação

O início do tratamento deve ser o mais precoce possível, preferencialmente nas duas primeiras semanas de vida<sup>21</sup>(B).

#### 11. A TERAPÊUTICA COM LEVOTIROXINA SÓDICA É EFICAZ PARA A NORMALIZAÇÃO DOS NÍVEIS HORMONAIS NA CRIANÇA COM HIPOTI-ROIDISMO CONGÊNITO?

A administração oral de levotiroxina sódica (L-T<sub>4</sub>) é o tratamento de escolha para o HC. Não há evidência suficiente na literatura quanto à maior eficácia de doses iniciais altas de T<sub>4</sub>. Apenas em um ensaio clínico controlado, RN foram aleatorizados em 3 grupos para receber doses de levotiroxina baixas (9,5 a 12 µg/kg/d) ou altas (12,5 a 17 µg/kg/d). Os RN que receberam doses mais altas atingiram níveis adequados de T4 e T4 livre em cerca de 3 dias, enquanto os que receberam doses mais baixas, em 1 semana. O grupo que recebeu doses mais altas também atingiu níveis esperados de TSH mais rapidamente (2 semanas)<sup>35</sup>(A). Os mesmos autores avaliaram o desenvolvimento neurológico de 31 destes pacientes. As crianças que receberam doses iniciais mais altas e normalizaram mais rapidamente a função tireoidiana tiveram melhor avaliação, segundo a escala geral de quociente de inteligência (OI 11 pontos mais elevado); no entanto, os QI de desempenho, realização e verbal não diferiram entre os grupos com diferentes doses iniciais. As crianças com HC moderado tiveram melhores índices de OI geral que as com HC grave, independentemente das doses iniciais de  $tratamento^{36}(B)$ .

Em estudo retrospectivo, o tratamento com doses entre 4,8 e 11,1  $\mu$ g/kg foi associado à normalização nas concentrações de  $T_4$ , em 3 dias, e de TSH, após 2 semanas<sup>37</sup>(B). A dose média, habitualmente, utilizada em neonatos é de 10-15  $\mu$ g/kg/dia, e deve ser iniciada o mais precocemente possível, idealmente até 14 dias, mesmo na ausência de sintomas<sup>21</sup>(B).

Devem ser utilizados comprimidos de tiroxina, uma vez que não existe aprovação de soluções líquidas do hormônio. Os comprimidos devem ser macerados e dissolvidos com pequena quantidade de leite materno ou água e administrados pela manhã,

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

em jejum. Manter 30 minutos sem alimentação. Em caso de vômitos imediatos, repetir a mesma dose. Com boa absorção por via oral, e com meia-vida de aproximadamente 7 dias, a levotiroxina é administrada em dose única diária<sup>38</sup>(D).

#### Recomendação

O tratamento do HC deve ser iniciado o mais precocemente possível, preferencialmente antes de 13 dias de vida. É recomendada levotiroxina via oral, na dose inicial de 10-15 µg/kg/dia<sup>21,37</sup>(B).

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

#### REFERÊNCIAS

- 1. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. Teratology 2000;62:36-41.
- Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf) 2009;71:739-45.
- 3. Ramos HE, Nesi-França S, Maciel RM. New aspects of genetics and molecular mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesia. Arq Bras Endocrinol Metabol 2008;52:1403-15.
- Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. Am J Med Genet 1997;71:29-32.
- Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2004;144:643-7.
- 6. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J; AFDPHE. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis

- suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2009-14.
- 7. Banghová K, Al TE, Novotná D, Zapletalová J, Hníková O, Cáp J, et al. Pendred syndrome among patients with hypothyroidism: genetic diagnosis, phenotypic variability and occurrence of phenocopies. Cas Lek Cesk 2008;147:616-22.
- 8. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:605-10.
- Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, Kaibe K, Amino N, Mizuno Y, et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. Nat Genet 1992;1:56-8.
- 10. Collu R, Tang J, Castagné J, Lagacé G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1561-5.
- 11. Dacou-Voutetakis C, Feltquate DM, Drakopoulou M, Kourides IA, Dracopoli NC. Familial hypothyroidism caused by a nonsense mutation in the thyroid-stimulating hormone beta-subunit gene. Am J Hum Genet 1990;46:988-93.

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

- Magalhães P, Dare L, Nogueira C R, Castro M, Maciel L M Z. Clinical features and genetic analysis of four Brazilian kindreds with resistance to thyroid hormone. Clin Endocrinol 2007;67:48-753.
- 13. Pharoah PO, Connolly KJ. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. Int J Epidemiol 1987;16:68-73.
- 14. Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. Obstet Gynecol 1999;93:15-20.
- Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruñeiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2009;22:547-53.
- Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, 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.
- 17. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr 1997;131:434-9.
- 18. Thomas JV, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. Horm Res 2009;72:344-7.

- 19. Bamforth JS, Hughes I, Lazarus J, John R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. Arch Dis Child 1986;61:608-9.
- Kempers MJ, Ozgen HM, Vulsma T, Merks JH, Zwinderman KH, Vijlder JJ, et al. Morphological abnormalities in children with thyroidal congenital hypothyroidism. Am J Med Genet A 2009;149A:943-51.
- Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000;136:292-7.
- 22. Pharoah PO, Madden MP. Audit of screening for congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 1992;67:1073-6.
- Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:714-8.
- 24. Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. Clin Biochem 2004;37:791-7.
- 25. Gruñeiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergadá C.Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. J Med Screen 2000;7:78-81.

Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar

- Hemmati F, Pishva N. Evaluation of thyroid status of infants in the intensive care setting. Singapore Med J 2009;50:875-8.
- 27. Tylek-Lemaska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. J Med Screen 2005;12:166-9.
- 28. Kaye CI and Committee on Genetics, Introduction to the newborn screening fact sheets. Pediatrics 2006;118:1304-12.
- Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:501-10.
- 30. Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? J Clin Endocrinol Metab 1983;56:849-52.
- 31. Zilka LJ, Lott JA, Baker LC, Linard SM. Finding blunders in thyroid testing: experience in newborns. J Clin Lab Anal 2008;22:254-6.
- 32. 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.

- 33. Ramalho ARO, Ramalho RJR, Oliveira CRP, Santos EG, Oliveira MCP, Aguiar-Oliveira MH. Programa de Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52:617-27.
- 34. Weber G, Mora S, Prina Cerai LM, Siragusa V, Colombini J, Medaglini S, et al. Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. Neurol Sci 2000;21:307-14.
- Selva KA, Mandel SH, Rein L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. J Peadiatr 2002;141:786-92.
- 36. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Franchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. J Pediatr 2005;147:775-80.
- 37. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT 4 and T 3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol 2002;57:529-35.
- 38. Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006;117:2290-303.