

CARLA CLÁUDIA PAVAN SENN

**ELEVAÇÃO TRANSITÓRIA DO TSH DETECTADA
POR TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ**

**Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor, pelo Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente, Departamento de Pediatria,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

Co-orientadora: Prof. Dra. Suzana Nesi-França

CURITIBA

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

*Aos meus pais Avany e Luiz Carlos pelo exemplo de vida,
e por me darem condições de realizar os meus sonhos,
ao Edson, meu marido, pelo amor e carinho e ao meu
filho Daniel que é a maior alegria da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, pelo apoio, pelo incentivo à pesquisa, pelo estímulo constante, pela orientação deste trabalho, pela amizade e, principalmente, pelo entusiasmo pela pesquisa.

À Professora Dr.^a Suzana Nesi França, idealizadora deste estudo, pelo apoio, pela confiança em mim depositada, pela qualificação deste trabalho e por me contagiar com seu amor pelo trabalho com crianças portadoras de hipotireoidismo congênito.

À psicóloga Dr.^a Julita M. Pelaez, pela avaliação psicométrica dos pacientes, pela ajuda e amizade.

À Professora Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo incomensurável trabalho na realização da análise estatística, pela sua disposição em ajudar, e por seus ensinamentos.

Aos professores da Unidade de Endocrinologia Pediátrica: Dr. Romolo Sandrini Neto, Dr.^a Rosana Marques Pereira, Dr.^a Margaret Cristina da Silva Boguszewski, pela amizade, pela confiança e pelos ensinamentos em Endocrinologia Pediátrica.

Ao professor Dr. Bonald Cavalcante Figueiredo que me orientou na minha dissertação de mestrado e sempre me incentivou a pesquisar.

À psicóloga Dr.^a Jandyra Kondera Mengarelli, pela amizade.

A todos os colegas que passaram comigo pela Unidade de Endocrinologia Pediátrica, a todos os médicos residentes, especializando, mestrando e doutorando, em especial à Dr.^a Adriane de André Cardoso e à Dr.^a Daniela Seick; à assistente social Francisca de Lara e à futura assistente social Graziela; às enfermeiras: Dirce Misugi, Mariângela dos Reis Siqueira, Maria de Lourdes Petry, Terezinha de Freitas Oliveira, às secretárias: Vera Lucia, Marília e Marli pelo convívio agradável e pela amizade. Agradecimento especial à secretária Neuza M. J. Luz pela ajuda na busca ativa dos pacientes reavaliados neste estudo, pela sua disposição e por seu bom humor.

Ao Professor Dr. Ehrenfried O. Wittig, pelo trabalho incansável na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na implantação e no aperfeiçoamento do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Paraná.

Ao Sr. José Alcides Marton, Presidente da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, à Dr.^a Mousseline T. Domingues, e a todos os funcionários do Centro de Pesquisas pelo trabalho primoroso que desenvolvem.

Aos Professores do Curso do Mestrado e Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, à Dr.^a Leide P. Marinone, ao Dr. Dinarte J. Giraldi e ao Prof. Caleffe Luiz Gonzaga, dentre outros.

Ao Professor Rubens Cat, Chefe do Departamento de Pediatria e aos demais Professores do Departamento de Pediatria, pela contribuição na formação profissional.

Ao Professor Dr. Izrail Cat, pelos ensinamentos em Pediatria.

Às secretárias do Departamento de Pediatria: Cláudia da Silva Vilela, Maria Bernadete de Oliveira, Andréa Branco Manetti e do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente: Clara Lara de Freitas.

Ao Dr. Nilton Willrich, da Secretaria Municipal de Saúde, pela sua ajuda no trabalho com o Epi Info no cálculo dos escores Z.

Ao Dr. Luiz Carlos Woellner do Laboratório Cermen, pela dosagem do iodo salivar e pela disposição e prontidão em ajudar.

À Léia Rachel Castellar, pela editoração do trabalho.

Às amigas Luciana Kucharski Smaniotto, Gabrielle E. Martins, Viviane S. de Mello, Claudia Lorenzato, Daiane Vanessa G. Trindade, pelo estímulo e amizade constantes.

Às crianças e aos seus familiares, objeto deste estudo, que são o principal motivo da procura de aperfeiçoamento profissional e da busca de melhorar o entendimento das doenças.

Trouxeram-lhe também criancinhas, para que Ele as tocasse.

Vendo isso, os discípulos repreenderam-nas.

Jesus, porém, chamou-as e disse:

Deixai vir a mim as criancinhas e não as impeçais, porque o reino de Deus é daqueles que se parecem com elas.

(Lc 18, 15s)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE GRÁFICOS	xiv
RESUMO	xv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 HIPÓTESES	2
1.2 OBJETIVOS	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 ALTERAÇÕES TRANSITÓRIAS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA	4
2.1.1 Hipertireotropinemia Transitória Infantil.....	4
2.1.2 Hipertireotropinemia Persistente ou Flutuante.....	4
2.1.3 Hipotireoidismo Congênito Transitório.....	5
2.1.4 Falso Positivo.....	5
2.2 EPIDEMIOLOGIA	6
2.3 ETIOLOGIA	6
2.3.1 HCT Induzido por Droga Antitireoidiana	9
2.3.2 HCT Induzido por Doença Autoimune Materna	10
2.3.2.1 HCT Induzido por Anticorpos Antitireoidianos	10
2.3.2.2 Hipotireoidismo Congênito Central Induzido por Hipertireoidismo Materno.....	12
2.3.3 HCT por Deficiência de Iodo	12
2.3.4 HCT por Excesso de Iodo	14
2.3.4.1 Amiodarona	15
2.3.5 Síndromes de Disfunção Tireoideana em Prematuros	18
2.3.5.1 Hipotiroxinemia Transitória	18
2.3.5.2 Hipotireoidismo Primário Transitório	18
2.3.5.3 Hipertireotropinemia Transitória Idiopática.....	18
2.3.5.4 Síndrome do T ₃ Baixo da Prematuridade.....	19

2.3.6	Fatores Genéticos.....	20
2.3.6.1	Defeito da Organificação do Iodo Causando HCT	20
2.3.6.1.1	Mutação Heterozigótica do Gene da <i>THOX2</i>	20
2.3.6.1.2	Mutação Heterozigótica do Gene da Tireoperoxidase	21
2.3.6.2	Mutações Germinativas do Gene do Receptor do TSH Causando Resistência Parcial ao TSH	21
2.4	INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL.....	22
2.5	AVALIAÇÃO DO DNPM EM PACIENTES COM HCT.....	24
2.6	TRATAMENTO.....	26
3	MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	27
3.1.1	Critérios de Inclusão	28
3.1.2	Critérios de Exclusão	28
3.2	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO.....	28
3.2.1	Metodologia da Triagem Neonatal	28
3.2.2	Seguimento dos Pacientes com HC.....	29
3.2.3	Avaliação Antropométrica	30
3.2.4	Avaliação Laboratorial.....	31
3.2.5	Coleta de Dados	32
3.2.5.1	Avaliação Retrospectiva	32
3.2.5.2	Avaliação Transversal.....	32
3.2.6	Grupo Controle	33
3.3	TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	34
4	RESULTADOS	36
4.1	DESCRIÇÃO GERAL	36
4.1.1	Grupo 1.....	36
4.1.1.1	Subgrupo 1A.....	36
4.1.1.2	Subgrupo G1B.....	39
4.1.1.2.1	Subgrupo G1B – Estudo Prospectivo.....	44
4.1.2	Grupo 2.....	46
4.1.2.1	Reavaliação do Grupo 2.....	51

4.1.3	Grupo 3.....	53
4.1.3.1	Reavaliação – G3.....	58
4.1.3.2	ETTSH vs AMD.....	60
4.1.3.3	ETTSH vs captação de ¹³¹ I baixa.....	61
4.1.3.4	ETTSH vs bócio.....	62
4.1.4	Grupo Controle – Avaliação do QI.....	63
4.2	ETIOLOGIA.....	63
4.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (ESTUDO RETROSPECTIVO).....	64
4.3.1	Grupos vs TSH Triagem.....	64
4.3.2	Grupos vs Idade na Primeira Consulta.....	65
4.3.3	Grupos vs TSH e T ₄ Inicial.....	65
4.3.4	Grupos vs TTO e TA.....	67
4.3.5	Grupos vs Últimos Valores de TSH e T ₄ sem Medicação (Retrospectivo).....	67
4.4	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (ESTUDO PROSPECTIVO).....	69
4.4.1	Grupos vs Idade da Reavaliação.....	69
4.4.2	Grupos vs CAT/CLAMS.....	70
4.4.3	Grupos vs QI.....	71
4.4.4	Grupos vs Escore Z do Peso e da Estatura.....	71
4.4.5	Correlação entre Idade Cronológica e Idade Óssea na Reavaliação.....	72
4.4.6	Grupos vs TSH e T ₄ da Reavaliação.....	73
4.5	<i>RECEIVER OPERATION CHARACTERISTIC – CURVA ROC</i>	74
5	DISCUSSÃO	76
5.1	ETTSH vs IODO.....	80
5.1.1	ETTSH vs AMD.....	81
5.2	ETTSH vs ANTICORPO ANTITIREOIDIANO MATERNO.....	83
5.3	ETTSH vs DAT.....	86
5.4	ETTSH vs PREMATURIDADE.....	87
5.5	ETTSH vs PFT NA REAVALIAÇÃO.....	88
5.6	ETTSH vs DNPM.....	91
5.7	TRATAMENTO DAS EETSH.....	94
5.8	EETSH vs ESTUDOS GENÉTICOS.....	95

6 CONCLUSÕES	97
REFERÊNCIAS	98
APÊNDICES	112
ANEXOS	125

LISTA DE TABELAS

1	SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/Kg/dia) TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMO TSH, T ₄ OU T ₄ (ng/dL) DOS PACIENTES DO G1A	38
2	VALORES DE MÉDIA ± DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E TSH E T ₄ NA OCASIÃO DA ALTA DOS PACIENTES DO G1A	38
3	SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES), CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E ÚLTIMO TSH, T ₄ OU T ₄ L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G1B	41
4	VALORES DE MÉDIA ± DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS TSH E T ₄ DOS PACIENTES DO G1B.....	42
5	ETIOLOGIA, DADOS LABORATORIAIS DO TRAB (U/L) DA CRIANÇA E DA MÃE E PROVAS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA (PFT) MATERNA DOS PACIENTES DO G1B	42
6	IDADE DA REAVALIAÇÃO (ANOS DECIMAIS), DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCOLARIDADE, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL) OU T ₄ L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G1B	45
7	VALORES DE MÉDIA ± DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES DO G1B: IDADE, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL).....	46
8	SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES), CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E ÚLTIMO TSH, T ₄ OU T ₄ L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G2.....	48
9	VALORES DE MÉDIA ± DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS TSH E T ₄ DOS PACIENTES DO G2	49
10 -	ETIOLOGIA, DADOS LABORATORIAIS DO TRAB (U/L) DA CRIANÇA E DA MÃE E PFT MATERNA DOS PACIENTES DO G2.....	49
11 -	IDADE DA REAVALIAÇÃO, DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCOLARIDADE, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL) OU T ₄ L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G2.....	53

12 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES DO G2: IDADE, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL).....	53
13 - SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES), ÚLTIMO TSH, T ₄ OU T ₄ L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G3.....	55
14 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T ₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T ₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS TSH E T ₄ DOS PACIENTES DO G3.....	56
15 - ETIOLOGIA, DADOS LABORATORIAIS DO TRAB (U/L) DA CRIANÇA E DA MÃE E PFT MATERNA DOS PACIENTES DO G3.....	56
16 - IDADE DA REAVALIAÇÃO, DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCOLARIDADE, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL) OU T ₄ L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G3.....	59
17 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES DO G3: IDADE, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL).....	60
18 - GRUPOS vs ETIOLOGIA.....	64
19 - COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS: VALORES DE TSH NA TRIAGEM (mU/L), IDADE NA 1.A CONSULTA (DV), VALORES INICIAIS DE TSH, T ₄ (µg/dL), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS VALORES DE TSH (mU/L) E T ₄ (µg/dL) – ESTUDO RETROSPECTIVO.....	69
20 - COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS REAVALIADOS QUANTO A IDADE DA REAVALIAÇÃO, DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L) E T ₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL).....	74

LISTA DE QUADROS

1	ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO NEONATAL TRANSITÓRIA	8
2	PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO E EFEITOS DA AMIODARONA NO EIXO HIPÓFISE-TIREÓIDE-TECIDOS ALVO	17
3	PARÂMETROS NORMAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DE 2 ATÉ 6 SEMANAS DE IDADE	22

LISTA DE FIGURAS

1	ESTRUTURAS MOLECULARES DA 3,3', 5,5'-TETRAIODOTIRONINA (T ₄), DA 3,3', 5-TRIIODOTIRONINA (T ₃) E DO CLORIDRATO DE AMIODARONA	16
2	MECANISMOS PELOS QUAIS A AMD AFETA O EIXO HIPÓFISE-TIREÓIDE-TECIDOS ALVO	17
3	FUNÇÃO TIREOIDIANA NO RN PRÉ-TERMO (RNPT) E NO RN DE TERMO (RNT).....	20
4	BÓCIO DA PACIENTE N80 DO G3	63

LISTA DE GRÁFICOS

1	VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) INICIAL ATÉ OS 24 MESES DOS PACIENTES DO G1B.....	43
2	VARIAÇÃO DO T ₄ (µg/dL) INICIAL ATÉ OS 24 MESES DOS PACIENTES DO G1B.....	44
3	VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) INICIAL ATÉ OS 5 ANOS DOS PACIENTES DO G2.....	50
4	VARIAÇÃO DO T ₄ (µg/dL) INICIAL ATÉ OS 5 ANOS DOS PACIENTES DO G2.....	50
5	VARIAÇÃO DA DOSE DA L-T ₄ (µg/kg/dia) DOS PACIENTES DO G2	51
6	VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) INICIAL ATÉ OS 6 ANOS DOS PACIENTES DO G3.....	57
7	VARIAÇÃO DO T ₄ (µg/dL) INICIAL ATÉ OS 6 ANOS DOS PACIENTES DO G3.....	57
8	VARIAÇÃO DA DOSE DA L-T ₄ (µg/kg/dia) DOS PACIENTES DO G3	58
9	VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) DA TRIAGEM NEONATAL	64
10	VARIAÇÃO DA IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA (DIAS DE VIDA)	65
11	CORRELAÇÃO ENTRE O TSH (mU/L) E O T ₄ INICIAL (µg/dL)	66
12	VARIAÇÃO DO TSH SÉRICO INICIAL (mU/L).....	66
13	VARIAÇÃO DO T ₄ INICIAL (µg/dL)	67
14	VARIAÇÃO DO ÚLTIMO TSH (mU/L).....	68
15	VARIAÇÃO DO ÚLTIMO T ₄ (µg/dL)	68
16	VARIAÇÃO DA IDADE DA REAVALIAÇÃO.....	70
17	VARIAÇÃO DO TESTE CAT/CLAMS	70
18	VARIAÇÃO DO QI	71
19	VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO	72
20	VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA	72
21	CORRELAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA NA REAVALIAÇÃO	73
22	VARIAÇÃO DO TSH DA REAVALIAÇÃO (mU/L).....	73
23	VARIAÇÃO DO T ₄ (µg/dL) DA REAVALIAÇÃO.....	74
24	RECEIVER OPERATION CHARACTERISTIC – CURVA ROC.....	75

RESUMO

No Estado do Paraná, a triagem para HC é realizada pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional desde 1990, e todas as crianças detectadas são encaminhadas para a Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFPR, acompanhadas sob o mesmo protocolo. **Objetivos:** avaliar as características clínico-laboratoriais e evolução das crianças com hipotireoidismo congênito transitório (HCT). Foram selecionados 93 pacientes, que apresentaram normalização dos valores de TSH e T_4 , a partir de 542 crianças que apresentaram triagem positiva para HC, no período de 1990 até 2004. Seis pacientes foram excluídos por não possuírem o TSH e o T_4 confirmatórios, resultando em 87 pacientes. Para o estudo prospectivo, na reconvocação dos pacientes, após a alta, compareceram 41 crianças. Os pacientes do G1A não foram reconvocados. Os pacientes foram classificados conforme o TSH (mU/L) e o T_4 ($\mu\text{g/dL}$) confirmatórios em 4 grupos: **G1** (n = 46), TSH $\leq 10,0$ e $T_4 \geq 6,5$; este grupo foi subdividido em 2: **G1A** (n = 15), triagem < 48hs de vida e **G1B** (n = 31), triagem > 48hs; **G2** (n = 13), TSH > 10,0 e $T_4 \geq 6,5$; **G3** (n = 28), TSH > 10,0 e $T_4 < 6,5$. Os pacientes receberam tratamento com levotiroxina ($l\text{-}T_4$) na dose de $11,55 \pm 1,76 \mu\text{g/kg/dia}$. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade na primeira consulta, ao valor de TSH da triagem e aos últimos valores de TSH e de T_4 na época da alta. As medianas dos valores confirmatórios de TSH e de T_4 foram significativamente diferentes ($p < 0,001$) entre os grupos (G1A: 3,5 e 11,7, G1B: 5,1 e 10,3, G2: 17,7 e 8,6, G3: 116,5 e 2,7, respectivamente). O G3 teve o maior tempo de tratamento (TTO) (36,5 m) e de acompanhamento (TA) (49 m) do que os outros grupos ($p < 0,001$). Em 37 das 87 (42,5%) crianças com HCT, foi possível estabelecer a causa: 15 (G1A) devido à coleta precoce; 10 (5 do G1B, 1 do G2 e 4 do G3) por exposição ao excesso de iodo (xarope de iodo ou amiodarona); 8 por uso materno de tionamidas na gestação (7 no G1B e 1 no G2); 3 crianças por prematuridade (2 do G1B e 1 do G2) e 1 paciente do G2, filho de mãe com hipotireoidismo. No estudo prospectivo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade da reavaliação, à avaliação auxológica (foi normal para os 3 grupos) e ao desenvolvimento intelectual (teste CAT/CLAMS e avaliação do QI), o qual foi normal, exceto por 1 paciente do G3 que apresentou deficiência mental leve (QI:65). Os valores de TSH, T_4 e anticorpos antitireoidianos foram normais nos 3 grupos, exceto em um paciente que apresentou disfunção tireoidiana mínima e anticorpo antitireoperoxidase positivo, cuja mãe tinha DG. Uma paciente tem bócio difuso pequeno, mas provas de função tireoidiana, captação de ^{131}I e anticorpos antitireoidianos normais, porém tireoglobulina elevada podendo sugerir uma disormonogênese mínima. **Conclusões:** 1) Em menos da metade dos casos foi identificada a etiologia para o HCT (mais comumente devido a coleta precoce, uso de drogas anti-tireoidianas ou xarope de iodo), então, outros mecanismos relacionados com a fisiopatologia do HCT precisam ser identificados; 2) o tempo de tratamento e o de acompanhamento foram maiores nos pacientes com a alteração tireoidiana inicial mais importante; 5) a fase prospectiva do estudo mostrou que todos os pacientes, menos 1, apresentaram crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor normais, e somente 1 criança apresentou disfunção tireoidiana mínima auto-imune.

Palavras-chave: hipotireoidismo congênito transitório, hipotireoidismo congênito, doença de Graves, amiodarona, prematuridade

ABSTRACT

In the State of Paraná, CH screening is run by Ecumenical Foundation for Protection of the Handicapped since 1990, and all affected children are referred to the Pediatric Endocrinology Unit of the Department of Pediatrics of UFPR, and followed under the same protocol. **Aims:** to review clinical and laboratory data and evolution of children with transient congenital hypothyroidism (TCH). Ninety-three patients, whose presented normalization of TSH and T_4 levels, were selected from the files of 542 CH tested positive children in the period of 1990 to 2004. Six patients were excluded because they don't have confirmatory values of TSH and T_4 , resulting in 87 patients. Forty-one of 72 patients (G1A was excluded) attended the recall for the prospective study. Patients were classified according to confirmatory TSH (mU/L) and T_4 ($\mu\text{g/dL}$) in 4 groups: **G1** ($n = 46$), $\text{TSH} \leq 10.0$ and $T_4 \geq 6.5$. This group was split in 2 subgroups: **G1A** ($n = 15$), screening < 48 hs of life and **G1B** ($n = 31$), screening > 48 hs; **G2** ($n = 13$), $\text{TSH} > 10.0$ and $T_4 \geq 6.5$; and **G3** ($n = 28$), $\text{TSH} > 10.0$ and $T_4 < 6.5$. Patients were treated with levothyroxine ($-T_4$) ($11.55 \pm 1.76 \mu\text{g/kg/d}$). **Results:** no significant difference was found among the groups in relation to screening TSH value, chronological age at the start of $-T_4$ and values of both TSH and T_4 at discharge. Median confirmatory values of TSH and T_4 were significantly different ($p < 0.001$) among the groups, (G1A: 3.5 and 11.7, G1B: 5.1 and 10.3, G2: 17.7 and 8.6 and G3: 116.5 and 2.7, respectively). Both treatment time (TT) and follow up time (TF) were greater in G3 (36.5 and 49.0 mos., respectively) in comparison to the other groups ($p < 0.001$). The causes of TETSH were possible to establish in 37 patients: 15 (G1A) blood specimen < 48 hours; 10 (5 of G1B, 1 of G2 and 4 of G3) due to iodide exposure (iodide syrup and amiodarone); 8 due to maternal use of thyonamide during pregnancy (7 of G1B and 1 of G2); prematurity in 3 (2 of G1B and 1 of G2) and 1 patient of G2, whose mother was hypothyroid. The prospective study showed no differences among the groups in regard to age at recall, auxologic evaluation and intellectual development (CAT/CLAMS test and IQ evaluation). The intellectual development was normal, excepted for 1 patient, from G3, who had mild cognitive impairment (IQ: 65). TSH, T_4 and thyroid antibodies values were in the normal range in all children, except for one patient who had mild hypothyroidism (positive thyroperoxidase antibody), and 1 patient who had a mild diffuse goiter, but normal thyroid function tests, thyroid antibodies and thyroid scan (^{131}I), although thyroglobulin was elevated. **Conclusions:** 1) In 42.5% of cases a etiology was identified (more frequently because of precocious blood screening, or use of thionamides or iodine syrup), then underlying mechanism of the pathogenesis of TCH are not well understood; 2) Time of treatment and follow up were significantly longer in patients with the more severe disorder; 3) prospective evaluation showed that all but one patient had normal growth and psychomotor development, and only one patient had mild autoimmune hypothyroidism.

Key words: transient congenital hypothyroidism, congenital hypothyroidism, Graves' disease, amiodarone, prematurity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{123}I	- Radioiodo 123
^{131}I	- Radioiodo 131
99mTc	- Tecnécio
AMD	- Amiodarona
BPM	- Batimentos por minuto
CDC	- <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CH	- <i>Congenital hypothyroidism</i>
DAT	- Droga (s) antitireoidiana (s)
DG	- Doença de Graves
DNPM	- Desenvolvimento neuropsicomotor
DP	- Desvio Padrão
ETTSH	- Elevação transitória do TSH
FC	- Frequência cardíaca
FEPE	- Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
F:M	- Razão feminino : masculino
G1	- Grupo 1
G1A	- Subgrupo 1A
G1B	- Subgrupo 1B
G2	- Grupo 2
G3	- Grupo 3
HC	- Hipotireoidismo congênito
HCT	- Hipotireoidismo congênito transitório
HHT	- Hipotálamo-Hipófise-Tireóide
HT	- Hormônio tireoidiano
IC	- Intervalo de confiança
<i>IQ</i>	- <i>Intelligence quotient</i>
I-T_4	- Levotiroxina
m	- mês
<i>mo.</i>	- <i>month</i>
<i>MCT-8</i>	- <i>monocarboxylate transporter 8</i> (transportador monocarboxilado 8)
M:F	- Razão masculino : feminino
N	- Número do paciente
NCHS	- <i>National Center of Health Statistics</i>
<i>NIS</i>	- <i>Sodium-iodide symporter</i> (cotransportadora de sódio e iodo)
NR	- Não realizado
<i>PAX-8</i>	- <i>Paired box-8</i>

PFT	- Provas de função tireoidiana
PTU	- Propiltiouracil
PVP-I	- Polivinilpirrolidona
QI	- Coeficiente de inteligência
RN	- Recém-nascido (s)
RNMBP	- Recém-nascido de muito baixo peso
RNPT	- Recém-nascido pré-termo
RNT	- Recém-nascido de termo
ROC	- <i>Receiver operation characteristic</i>
rT ₃	- T ₃ reverso
RTSH	- Receptor do TSH
T ₄	- Tiroxina total
T ₄ L	- Tiroxina livre
TA	- Tempo de acompanhamento
TBG	- <i>Thyroxine binding globulin</i> (globulina ligadora da tiroxina)
TBII	- <i>TSH Binding Inhibiting Immunoglobulin</i> (imunoglobulina inibitória da ligação do TSH)
TETSH	- <i>Transient elevations of TSH</i>
TF	- <i>Time of follow up</i>
TG	- Tireoglobulina
THOX1	- <i>Thyroid oxidase 1</i> (oxidase tireoidiana 1)
THOX2	- <i>Thyroid oxidase 2</i> (oxidase tireoidiana 2)
TPO	- Tireoperoxidase
TRAb	- <i>Thyroid receptor antibody</i> (anticorpo estimulatório contra o receptor do TSH)
TSH	- <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide)
TSHR	- <i>Thyroid stimulating hormone receptor</i> (receptor do hormônio estimulante da tireóide)
TT	- <i>Time of treatment</i>
TTF-1	- <i>Thyroid transcription factor 1</i> (fator de transcrição da tireóide 1)
TTF-2	- <i>Thyroid transcription factor 2</i> (fator de transcrição da tireóide 2)
TTO	- Tempo de tratamento
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

1 INTRODUÇÃO

Os programas de triagem neonatal permitem a detecção e o tratamento precoce do HC, e, conseqüentemente, previnem repercussões sobre o crescimento e o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) causados pela falta de hormônio tireoideano durante o desenvolvimento cerebral nos primeiros anos de vida (AMERICAN ACADEMY..., 2006). A triagem também tem detectado algumas crianças com alterações transitórias da função tireoideana, tais como o HC transitório (HCT) que se caracteriza por apresentar TSH elevado e T_4 baixo, e as hipertireotropinemias transitórias que apresentam TSH elevado com T_4 normal. Antes da era da triagem neonatal, muitas destas alterações não eram identificadas devido a seu curso clínico oligossintomático.

Para identificar as alterações mínimas da função tireoideana no período neonatal há necessidade de seguimento cuidadoso dos casos suspeitos (MIKI et al., 1989). Algumas crianças apresentam hipertireotropinemia persistente durante a infância (MIKI et al., 1989; TYFIELD et al., 1991; KÖHLER et al., 1996; DALIVA et al., 2000; CALACIURA et al., 2002). Calaciura et al., em 2002, referem que as crianças que apresentam hipertireotropinemia transitória na fase neonatal, apresentam maior risco de desenvolverem hipotireoidismo subclínico na infância. Esta condição pode ser decorrente de uma disfunção tireoideana mínima que tanto pode persistir como reaparecer após o período neonatal; ela é considerada uma das formas de disormonogênese (MIKI et al., 1989).

As causas do HCT ainda não foram completamente elucidadas. Causas genéticas e ambientais, como deficiência de iodo, excesso de iodo pelo uso de substâncias que contêm iodo, uso de drogas antitireoideanas (DAT), prematuridade e fatores imunológicos (imunoglobulina inibitória da ligação do TSH -TBII), estão implicados no aparecimento de HCT (MATSUURA et al., 1980; SAVA et al., 1984; FISHER, 2002).

A triagem neonatal para HC tem sido realizada no Estado do Paraná, desde 1990, pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE). Os pacientes detectados pela triagem são encaminhados para avaliação e tratamento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR), por meio de convênio existente entre as duas instituições. O acompanhamento dos pacientes é feito de acordo com protocolo estabelecido desde 1993. Isto permite que sejam realizados estudos detalhados dos efeitos da doença e dos resultados do tratamento (NESI-FRANÇA, 2006). Estudos prévios com uma parte destes pacientes mostraram que eles apresentam crescimento e DNPM normais (PELAEZ, 2005; NESI-FRANÇA, 2006).

O grande número de pacientes com HC atendidos numa mesma instituição, sob um mesmo protocolo, e com a estreita vigilância de uma equipe multidisciplinar, além do número reduzido de publicações nacionais sobre HC (NASCIMENTO et al., 2003; KREISNER et al., 2004; SILVA et al., 2005), principalmente sobre o seguimento de crianças com HCT, motivou a realização deste estudo.

1.1 HIPÓTESES

- 1) O manejo adequado das alterações transitórias da função tireoidiana no período neonatal resultam em crescimento e DNPM normais;
- 2) A suspensão do tratamento para confirmação do diagnóstico, após os 2 a 3 anos de vida dos pacientes detectados pela triagem neonatal, é necessária para se fazer o diagnóstico de HCT e para evitar a manutenção indevida do tratamento.

1.2 OBJETIVOS

Este estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- 1) Identificar as causas da ETTSH nas crianças com triagem neonatal positiva para HC;
- 2) Reavaliar a função tireoidiana destas crianças;
- 3) Avaliar a repercussão da ETTSH sobre o DNPM e o crescimento, após a suspensão do tratamento com ($I-T_4$).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ALTERAÇÕES TRANSITÓRIAS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

2.1.1 Hipertireotropinemia Transitória Infantil

É uma elevação transitória do TSH, sem qualquer outra alteração dos hormônios tireoidianos (com T_4 normal). Esta hipertireotropinemia pode ser decorrente de um atraso na maturação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HHT), provavelmente no sistema de *feedback*, que ocorre na fase neonatal e desaparece na infância (MIKI et al., 1989; CALACIURA et al., 2002; CODY et al., 2003).

2.1.2 Hipertireotropinemia Persistente ou Flutuante

O TSH mantém-se numa concentração aumentada ou flutuante, enquanto que o T_4 é normal (MIKI et al., 1989). A etiologia é heterogênea e podendo representar uma anormalidade transitória ou permanente.

Tanto a hipertireotropinemia transitória como a hipertireotropinemia persistente são mais freqüentes nas crianças com Síndrome de Down. Em alguns casos esta hipertireotropinemia se mantém por até 10 anos de idade ou mais (TYFIELD et al., 1991; DALIVA et al., 2000; CALACIURA et al., 2002; CODY et al., 2003). Em crianças maiores e adultos esta condição também pode ser chamada de hipotireoidismo subclínico. Geralmente, é decorrente de uma doença auto-imune. Muitas vezes o hipotireoidismo subclínico representa a fase inicial de uma doença auto-imune que poderá evoluir para o hipotireoidismo franco (clínico). Entretanto, a origem desta hipertireotropinemia discreta se mantém obscura num grande número de pacientes, especialmente naqueles que não evoluem para um hipotireoidismo franco (MCDERMOT e RIDGWAY, 2001).

2.1.3 Hipotireoidismo Congênito Transitório

Um pequeno número de crianças apresenta TSH sérico elevado e T_4 baixo, elas são tratadas como HC e, quando são reavaliadas, mostram função tireoidiana normal (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

2.1.4 Falso Positivo

A idade ideal da coleta da amostra para a triagem neonatal do HC é entre o segundo e o quinto dia após o nascimento, após a diminuição do pico fisiológico do TSH. A coleta antes de 48 horas pode resultar em exame falso positivo. Entretanto recomenda-se a coleta da amostra na alta hospitalar. Mesmo que a alta seja precoce a triagem nas primeiras 48 horas é preferível, para não se perder a chance do diagnóstico precoce de HC (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

No caso de alta precoce, se a coleta for realizada 24 horas após o nascimento, não se observa aumento do índice de reconvocação, desde que se utilize um método sensível de dosagem de TSH. Dados recentes, usando métodos imunofluorométricos mais sensíveis e mais específicos para o TSH, indicam que o valor normal de TSH antes de 24 horas de vida não é tão alto quanto àquele detectado pelos métodos mais antigos e usualmente menor que o valor de corte de 20 - 25mU/L (MURPHY et al., 2004). Recomenda-se um valor de corte de 15mU/L para métodos imunofluorimétricos e 20mU/L para métodos de radioimunoensaio (WORKING GROUP..., 1999). Há uma redução de 50% no índice de falso-positivo quando os valores de corte são ajustados conforme a idade do paciente (ALLEN et al., 1990). Com a utilização de novos métodos de triagem de TSH numa população de crianças abaixo de 48 horas de vida houve uma taxa menor de reconvocações e de resultados falso-positivos. Resultados falso-positivos também podem ocorrer após transfusão de sangue ou em neonatos muito doentes (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O HC afeta 1 para cada 4,000 recém-nascidos (RN) vivos e representa a segunda doença endócrina crônica mais freqüente em pediatria, após o diabetes tipo 1 (VLIET, 1999). É descrita uma variação étnica: 1 em 4,000 brancos, 1 em 2,000 hispânicos e 1 em 32,000 negros. Há um predomínio do sexo feminino, com uma relação F:M de 2:1.

O HCT ocorre em 5 a 10% das crianças com testes de rastreamento neonatais alterados (FISHER, 2002). O HCT é relativamente raro na América do Norte, sendo estimado em 1 para cada 50,000 RN vivos (AMERICAN ACADEMY..., 2006). Na Europa, a prevalência do HCT diagnosticada pela triagem com TSH é de 1 para cada 8,260 RN (KÖHLER et al., 1996) e está altamente associada à deficiência de iodo, tanto que esta prevalência é maior em áreas de bócio endêmico (SAVA et al., 1984).

2.3 ETIOLOGIA

A causa mais freqüente do HC é a disgenesia tireoidiana (85% dos casos), incluindo nesta categoria pacientes com glândula tireóide ectópica, hipoplásica ou com agenesia total da glândula tireóide (FISHER, 2002). Os pacientes com HC que possuem a glândula tireóide tópica são comumente referidos como portadores de disormonogênese tireoidiana (10% a 15% dos casos) (GRÜTERS et al., 1994).

Os genes associados com o HC compreendem 2 grandes grupos: aqueles que causam disgenesia da glândula tireóide e aqueles que causam disormonogênese. Genes associados com disgenesia da glândula tireóide incluem o gene do receptor do TSH (RTSH) e os fatores de transcrição *TTF-1* (*Thyroid transcription factor-1*), *TTF-2* (*Thyroid transcription factor-2*) e *Pax-8* (*Paired box-8*). Hipertireotropinemia pode ocorrer nos casos de mutação heterozigótica do gene do *TTF-1* que gera um fenótipo de discinesia, desconforto respiratório e elevação do TSH no RN. A anormalidade neurológica está sempre presente, mas o desconforto respiratório e o grau do hipotireoidismo podem ser variáveis. Entre as causas de disormonogênese,

inicialmente foram descritas mutações nos genes da tireoperoxidase (TPO) e da tireoglobulina (TG), e, mais recentemente, alterações na Pendrina (síndrome de Pendred), *NIS* (*Sodium-iodide symporter*), e *THOX2* (*thyroid oxidase 2*). Há ainda um terceiro grupo de HC associado com alterações neurológicas graves, relacionado com alterações dos transportadores da iodotironina (PARK e CHATTERJEE, 2005).

Mutações no gene do "*monocarboxylate transporter 8 (MCT-8)*", que está localizado no cromossomo X e que codifica um transportador transmembrana dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4), também causam anormalidades neurológicas graves com TSH normal ou pouco elevado (DUMITRESCU et al., 2004). Homens afetados apresentam quadriplegia, distonia, discinesia paroxística e retardo mental. Tanto homens como mulheres se apresentam com a combinação não usual de aumento do T_3 e diminuição do T_4 e do T_3 reverso (rT_3), com TSH normal ou discretamente elevado. Nestas síndromes o tratamento com hormônio tireoidiano não melhora o quadro clínico. A manifestação neurológica deve ser decorrente de uma deprivação do hormônio tireoidiano (HT) no desenvolvimento embrionário, período ainda dependente do fornecimento de hormônio materno e/ou de efeitos decorrentes da deficiência de TTF-1 e de MCT-8 não relacionados com a deficiência de HT (REFETTOFF, 2005).

A síntese dos hormônios tireoidianos na célula folicular se inicia através da ligação do TSH ao TSHR para estimular o transporte de iodo para dentro da glândula tireóide através do NIS. Na seqüência, o iodeto é oxidado pelo peróxido de hidrogênio e se liga em resíduos de tirosina na TG (organificação do iodeto), formando as iodotironinas. Alguns destes resíduos de tirosina, inativos hormonalmente (monoiodotirosina e diiodotirosina), se ligam para formar as iodotironinas ativas hormonalmente, que são o T_3 e o T_4 . A TPO catalisa as reações de oxidação, organificação e acoplamento. A pendrina, um transportador de iodeto/cloro, transporta iodeto para dentro do colóide tireoidiano. Defeitos em qualquer uma destas etapas causam disormonogênese, que se manifesta clinicamente com HC e bócio.

O HC também pode ocorrer por alterações hipotalâmico-hipofisárias, numa frequência que varia de 1:25,000 a 1:100,000 RN. Esta forma de hipotireoidismo só é detectada pelos programas de triagem que utilizam a dosagem de T₄ e na maioria das vezes está associada a outras deficiências hormonais hipofisárias. Os defeitos relacionados ao TSH são raros e compreendem mutações do gene da subunidade β do TSH e do receptor do TRH. Já foram descritas várias famílias com padrão de herança autossômica recessiva (MEDEIROS-NETO et al., 1996; MEDEIROS-NETO, DE LACERDA e WONDISFORD, 1997; LaFRANCHI, 1999a; FISHER, 2002).

Pacientes com a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos apresentam aumento dos níveis de T₄, T₄L e T₃ inapropriados para os valores de TSH, que está normal ou aumentado. A prevalência estimada é de um caso a cada 100,000 RN. Esses pacientes podem ser detectados por programas de triagem neonatal que dosam TSH. A herança é autossômica dominante na maioria, porém 15% a 20% dos casos são esporádicos (FISHER, 2002; CARVALHO e RAMOS, 2004).

O HCT pode ser decorrente de fatores ambientais, maternos ou fetais tais como: prematuridade, carência ou excesso de iodo na mãe ou no RN, uso de drogas pela mãe que interfiram na função tireoidiana fetal, fatores auto-imunes (passagem transplacentária de TBII) e fatores genéticos (quadro 1).

QUADRO 1 - ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO NEONATAL TRANSITÓRIA

Induzido por Drogas Antitireoidianas
Induzido por Doença Auto-imune Materna
Deficiência de Iodo
Excesso de Iodo
Síndromes de Disfunção Tireoidiana em Prematuros
Hipotiroxinemia Transitória
Hipotireoidismo Primário Transitório
Hipertireotropinemia Transitória Idiopática
Síndrome do T ₃ Baixo da Prematuridade
Geneticamente Determinado
Defeito da Organificação do Iodo
Mutação Heterozigótica do Gene da THOX2
Mutação Heterozigótica do Gene da Tireoperoxidase
Resistência Parcial ao TSH: Mutação Germinativa do Gene do Receptor do TSH

FONTE: Modificado de Fisher (2002); Moreno et al. (2002); Calaciura et al. (2002); Alberti et al. (2002); American Academy... (2006).

2.3.1 HCT Induzido por Droga Antitireoidiana

As DAT como propiltiouracil (PTU), metimazol e carbimazol podem atravessar a placenta e também são excretadas no leite materno. PTU é uma droga antitireoidiana, membro da classe das tionamidas, que também inclui o carbimazol e seu metabólito ativo, o metimazol. PTU tem efeitos sobre o metabolismo dos hormônios tireoidianos tanto intra como extraglandular. Dentro da glândula tireoidiana, o PTU inibe a oxidação e a organificação do iodeto e interfere no processo de acoplamento através do qual os resíduos de iodotirosina se combinam para formar T_3 e T_4 . Nos tecidos periféricos, o PTU forma uma ligação covalente com a 5'-deiodinase do tipo I, a qual diminui a deiodinação de T_4 a T_3 . O PTU é mais freqüentemente utilizado do que o metimazol para o tratamento do hipertireoidismo, durante a gestação (GALLAGHER et al., 2001).

O HCT induzido por DAT é uma causa rara de hipotireoidismo. Deve-se descartar a associação destas drogas com iodeto de potássio e também determinar o papel dos anticorpos maternos bloqueadores da tireóide (GRÜTERS, 1992). Na maioria dos casos de hipotireoidismo associado com uso de DAT, os valores de TSH e T_4 retornam ao normal em uma a três semanas, sem tratamento (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

A função tireoidiana neonatal tende a se correlacionar com a função tireoidiana materna, no momento do parto, naqueles RN de mães com doença de Graves (DG) recebendo DAT (WADA et al., 2000). Segundo Lamberg et al. (1984): "devido ao aleitamento materno ser importante tanto do aspecto fisiológico como do psicológico é importante estudar a função tireodiana de RN durante a lactação quando a mãe esta recebendo tratamento para hipertireoidismo."

2.3.2 HCT Induzido por Doença Auto-Imune Materna

2.3.2.1 HCT Induzido por Anticorpos Antitireoidianos

Em 1960, Sutherland et al.¹ citado por Takasu et al. (1984), descreveram uma criança com HC grave cuja mãe apresentava tireoidite de Hashimoto sem bócio. A transferência transplacentária de fatores supressivos da tireóide foi postulada como sendo a causa do hipotireoidismo. Matsuura et al. (1980) descreveram 2 crianças com HCT causado por imunoglobulinas maternas bloqueadoras da ligação do TSH com o seu receptor. Takasu et al. (1984) sugeriram que as imunoglobulinas bloqueadoras inibiam a ligação do TSH ao receptor, bem como apresentavam um local de ação no pós-receptor, afetando o estímulo do AMPc para captação e organificação do iodo.

Shulman et al. (1988) avaliaram o TBII de 11 RN com TSH maior do que 20 mU/L e consideraram valores de TBII abaixo de 10% como negativos, entre 10 a 14% indeterminados e acima de 14%, como positivos. Encontraram que, quanto maior o valor do TSH, maior era a elevação do TBII. Dois irmãos com TBII de 90 e 100, respectivamente, cuja mãe tinha TBII de 100, apresentaram HCT devido à alteração auto-imune. Para Francis e Riley (1987), a presença de valores aumentados de TBII no soro materno e no da criança estaria ligada à patogênese do HCT; outros anticorpos como o anticorpo antitireoglobulina ou o anticorpo antitireoperoxidase seriam excelentes marcadores de doença auto-imune materna, mas não causariam HCT no RN (ISEKI et al., 1983; CONNORS e STYNE, 1986; FRANCIS e RILEY, 1987; SHULMAN et al., 1988; BROWN, KEATING e MICHELL, 1990; ILICKI, LARSSON e KARLSSON, 1991; BROWN et al., 1996). Para Ilicki, Larsson e Karlsson (1991), a análise de TBII deve ser realizada somente se a mãe apresentar doença auto-imune

¹SUTHERLAND, J.M.; ESSELBORN, V.M.; BURKET, R.L.; SKILLMAN, T.B.; BENSON, J.T. Familial nongoitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody. **New Engl J Med**, v.263, p.336, 1960.

da tireóide, pois o HCT causado por mecanismo imunológico é raro. Para Brown et al. (1996), somente o TBII acima do terceiro desvio padrão poderia causar HCT; em sua casuística, as mães avaliadas apresentavam mixedema primário, e apenas uma das mães apresentava hipotireoidismo após ablação com radioiodo devido à DG. Na maioria dos casos de HCT em RN de mães com DG, não havia atividade inibitória do TRAb, o HCT era decorrente do uso de DAT pela mãe (BROWN et al., 1996).

Os pacientes com HCT induzido por TBII, apresentam hipotireoidismo grave, sem bócio, e a captação de radiodo ou tecnécio está diminuída ou ausente. A doença tende a ser transitória. Há risco de recorrência nos próximos filhos, se os anticorpos se mantiverem elevados no sangue materno (BROWN et al., 1996).

Para Weber et al. (1998), a segunda causa mais freqüente de hipertireotropinemia transitória neonatal (a primeira causa é o excesso de iodo) seria a passagem transplacentária de anticorpos antitireoidianos, tanto o TBII como o anticorpo antitireoperoxidase. Na metade dos casos de neonatos com anticorpos positivos, não havia história de doença auto-imune materna.

Dussault e Fisher, em 1999, referiram que a maioria dos casos de HCT é atribuída à doença tireoidiana materna auto-imune (provavelmente pela presença de TBII). Estes autores referiram uma prevalência de 20% de disfunção tireoidiana (TSH elevado ou suprimido e presença de anticorpos antitireoidianos) nas mães de RN com HC e recomendam a avaliação da função tireoidiana destas mães.

Segundo Evans et al. (2004), a presença de TBII com atividade inibitória potente intra-útero e nas primeiras semanas de vida pode ter implicações no desenvolvimento da tireóide, além de causar hipotireoidismo transitório neonatal. O TBII do RN diminui ao redor do 3.º ao 4.º mês de vida, quando retorna para o valor normal, ilustrando a natureza transitória desta condição. Evans et al., em 2004, descreveram uma criança com HCT devido à passagem transplacentária de TBII. A função tireoidiana ainda não era normal aos 16 meses de vida, e, após a parada do tratamento com $l-T_4$, a criança permaneceu com hipotireoidismo compensado até os 2 anos de idade. Os mesmos autores descreveram a presença de TBII no leite materno, porém

este não deve ter influenciado no HCT, pois a dosagem de TBII no soro da criança estava normal desde o 4.º mês de vida.

2.3.2.2 Hipotireoidismo Congênito Central Induzido por Hipertireoidismo Materno

Os RN de mães com DG podem apresentar hipotireoidismo central, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo, dependendo da presença de TRAb, TBII, do uso de DAT ou do estado hormonal tireoidiano materno (MATSUURA et al., 1988; KEMPERS et al., 2003; NESI-FRANÇA et al., 2006). O hipotireoidismo central é provavelmente decorrente do ambiente hipertireoidiano fetal intra-uterino que prejudicou a maturação do eixo HHT. Somente os programas de triagem neonatal que dosam T₄ detectam esta entidade, que é rara. Manter a gestante eutireoidiana seria o principal mecanismo para evitar esta doença (KEMPERS et al., 2003). No estudo de Nesi-França et al., em 2006, encontraram 4 de 21 filhos de mães com DG com HC central.

2.3.3 HCT por Deficiência de Iodo

Em áreas deficientes de iodo há um risco aumentado de HCT. No Estado do Paraná, existem áreas com deficiência leve de iodo, segundo o estudo de Esteves, em 1997. Em áreas de bócio endêmico, tanto adultos como RN podem apresentar concentrações séricas elevadas de TSH e diminuídas de T₄. Estas alterações, porém, são mais acentuadas nas crianças. Os níveis de TSH no sangue de cordão umbilical são mais elevados, mesmo na ausência de alterações tireoidianas nos adultos. A hipertireotropinemia e hipotiroxinemia nesses RN geralmente são transitórias, porém as características clínico-laboratoriais iniciais podem ser indistinguíveis de RN com HC esporádico (SAVA et al., 1984).

A deficiência de iodo é a causa tratável mais comum de retardo mental no mundo. A deficiência nutricional de ferro e selênio, associada à deficiência de iodo, pode estar relacionada à alteração no DNPM (DELANGE et al., 2002). Muitos países

têm utilizado sal iodado para prevenir o HC. A suplementação com iodo, antes ou durante a gestação, vai normalizar a função tireoidiana da mãe e do RN, quando há deficiência de iodo (GLINOER, 2001a).

Valores de iodo urinário menores do que 30 a 40µg/dia se correlacionam com alterações da função tireoidiana no período neonatal. Outros fatores da alimentação, como o excesso de tiocianato, podem influenciar a necessidade diária de iodo e ocasionar disfunção tireoidiana, mesmo com déficits pouco intensos de iodo (SAVA et al., 1984).

O tempo necessário para a normalização da função tireoidiana é variável. Pacientes com níveis persistentemente altos de TSH e baixos de T₄ devem ser tratados, pois existe a possibilidade de ocorrer dano cerebral, dependendo do tempo de duração do hipotireoidismo. A re-exposição a outros fatores bociogênicos, após um período de estabilização da função tireoidiana, pode provocar recidiva do hipotireoidismo (SAVA et al., 1984; VANDERPAS et al., 1984).

Na Europa, tem se demonstrado que em cidades onde há uma menor disponibilidade de iodo, ocorre um maior número de casos de RN com HCT e como o período neonatal é crítico para o desenvolvimento cerebral isto tem sido motivo de preocupação. A WHO, a UNICEF e o INTERNATIONAL COUNCIL FOR CONTROL OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS tem incluído o TSH neonatal como um dos indicadores ou parâmetros de disponibilidade de iodo, com qualificação em áreas sem deficiência, ou com deficiência leve, moderada ou grave, de acordo com a porcentagem de RN com TSH > 5,0uUI/mL unidades sangue ou > 10uUI/mL de soro equivalente (CONSTANTE et al., 1997; DELANGE, 1998; DELANGE, 1999).

Se o TSH for maior que 5,0uUI/mL unidades sangue em:

- abaixo de 3% da população triada, é considerado iodo disponível;
- 3 – 19%: deficiência leve;
- 20 – 39,9%: deficiência moderada;
- acima de 40%: deficiência grave.

2.3.4 HCT por Excesso de Iodo

A tireóide fetal se desenvolve em vários estágios. Até a 11 a 12.^a semana de gestação, a secreção adequada de hormônio tireoidiano pela mãe é crucial para o desenvolvimento cerebral do feto. Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação, a fonte de hormônio tireoidiano é tanto de origem materna como fetal. A partir de 11 a 12 semanas de gestação, a tireóide fetal começa a captar iodo, mas a tireóide ainda não é capaz de limitar a captação e o transporte de iodo. Um excesso de iodo intracelular pode resultar na inibição da síntese de hormônios tireoidianos, gerando o efeito Wolff-Chaikoff (De WOLF et al., 1988). Em adultos, este fenômeno geralmente é de curta duração, pois a tireóide tem a possibilidade de revertê-lo. Como o feto adquire a capacidade de escapar do efeito Wolff-Chaikoff somente no final da gestação (nas últimas 4 semanas), uma oferta aumentada de iodo pode causar hipotireoidismo fetal/neonatal e bócio (BARTALENA et al., 2001). Esta suscetibilidade é maior em áreas deficientes de iodo e nos prematuros. O iodo atravessa a placenta e também passa pelo leite materno, acumulando-se facilmente no feto e RN após exposição materna a compostos iodados (GRÜTERS, 1992).

O HCT pode ser causado pela ingestão de xaropes que contém iodeto de potássio durante a gestação, bem como pelo uso tópico, pré-natal e pós-natal de polivinilpirrolidona (PVP-I) como anti-séptico (aplicação vaginal em obstetrícia, desinfecção cutânea pré-operatória, desinfecção do coto umbilical). O uso de contrastes iodados em radiografias (amniotografia) também pode ocasionar HCT (DANZINGER, PERTZELAN e MINOUNI, 1987; GRÜTERS, 1992).

Chanoine et al., em 1988, compararam os valores de TSH em crianças nascidas de mães expostas e não expostas a excesso de iodo. O índice de reconvocação no rastreamento com TSH foi 25 a 30 vezes maior em crianças amamentadas ao seio de mães que foram expostas ao excesso de iodo na hora do parto. Outros autores também relataram índices de reconvocação aumentados, porém não tão altos nos testes de rastreamento neonatal, quando havia exposição a excesso de

iodo. Este fenômeno é mais freqüente na Europa pela deficiência de iodo, o que torna os RN mais susceptíveis ao seu excesso. (CLEMENS e NEUMANN, 1989; WEBER et al., 1998).

2.3.4.1 Amiodarona

De Wolf et al., em 1988, descreveram um caso de HCT e bócio associado ao uso de amiodarona (AMD) durante a gestação. AMD é uma droga que contém 37,5% de iodo, muito utilizada como agente antiarrítmico. É um derivado diiodinado do benzofurano e tem estrutura molecular semelhante à dos hormônios tireoidianos T_3 e T_4 (figura 1) (PAVAN, JESUS e MACIEL, 2004). AMD pode causar tireotoxicose, geralmente em áreas deficientes de iodo, e hipotireoidismo em áreas suficientes de iodo (TRIP, WIERSINGA e PLOMP, 1991; GROSSO et al., 1998). É utilizada durante a gestação para o tratamento de taquiarritmias maternas ou fetais; atravessa a barreira placentária e se distribui em vários tecidos, principalmente no tecido adiposo, no fígado, no pulmão e no cérebro (BARTALENA et al., 2001). Sua meia vida é longa, (aproximadamente 100 dias) (WIERSINGA e TRIP, 1986), devido a seu depósito no tecido adiposo. Por este motivo, pode alcançar o feto após um longo período de uso ou mesmo após a interrupção do seu uso. Foram também descritos casos de hipotireoidismo fetal decorrentes da infusão de AMD diretamente na circulação fetal para o tratamento de taquiarritmias fetais (VANBESIEN et al., 2001). Anormalidades neurológicas, decorrentes de um efeito neurotóxico da própria AMD, independentes de hipotireoidismo, foram descritas em poucas crianças cujas mães receberam AMD na gestação (MAGGE et al., 1999).

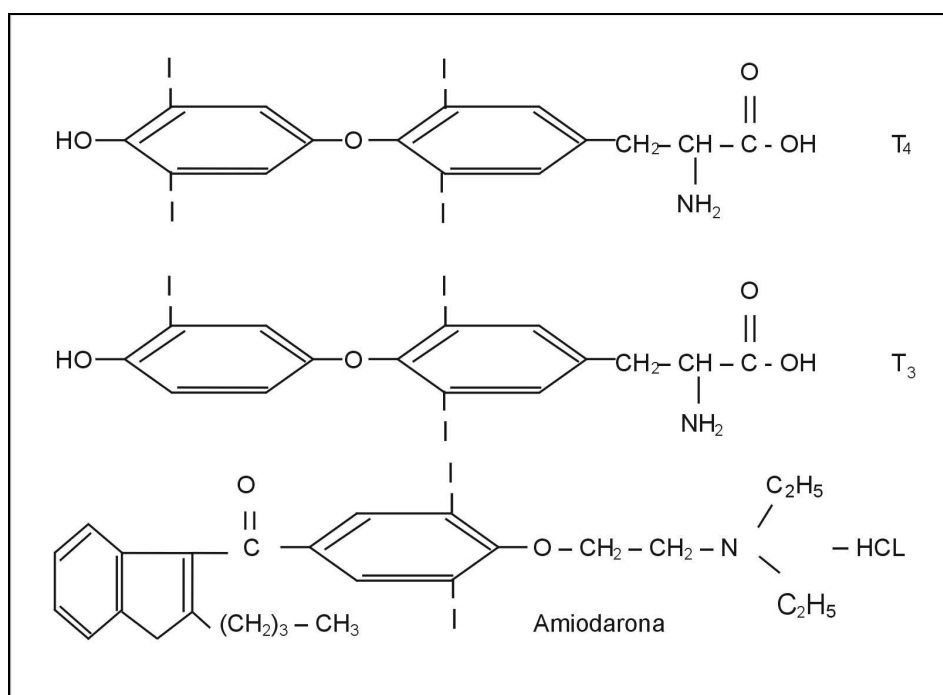
A disfunção tireoidiana causada pela AMD não é dose dependente. AMD age inibindo a atividade da enzima 5'-deiodinase tipo I, aumentando o T_4 e o rT_3 e diminuindo a produção periférica de T_3 . Age também sobre a atividade da enzima 5'-deiodinase tipo II, interferindo com a interação da triiodotironina com o seu receptor nuclear na hipófise, causando aumento do TSH. Inibe a entrada do hormônio

tireoidiano (HT) nas células, é citotóxica para a tireóide e interage com os receptores do hormônio tireoidiano, diminuindo a resposta dos genes responsivos ao hormônio tireoidiano, causando uma condição tecidual de hipotireoidismo (quadro 2 e figura 2) (BOGAZZI et al., 2001; BASARIA e COOPER, 2005). Indivíduos com anormalidades da hormoniogênese tireoidiana e com elevação dos anticorpos antitireoidianos são mais susceptíveis a apresentarem alterações tireoidianas pelo uso de AMD (BASARIA e COOPER, 2005).

Embora o hipotireoidismo causado pela AMD seja transitório, o tratamento com fT_4 é necessário. O aleitamento materno, quando a mãe faz tratamento com AMD, está associado com uma ingestão substancial da droga pela criança, mas a maioria dos lactentes seguidos não apresentou alterações da função tireoidiana (BARTALENA et al., 2001).

Na figura 1 são mostradas as estruturas moleculares do T_3 , T_4 e da AMD, que são parecidas.

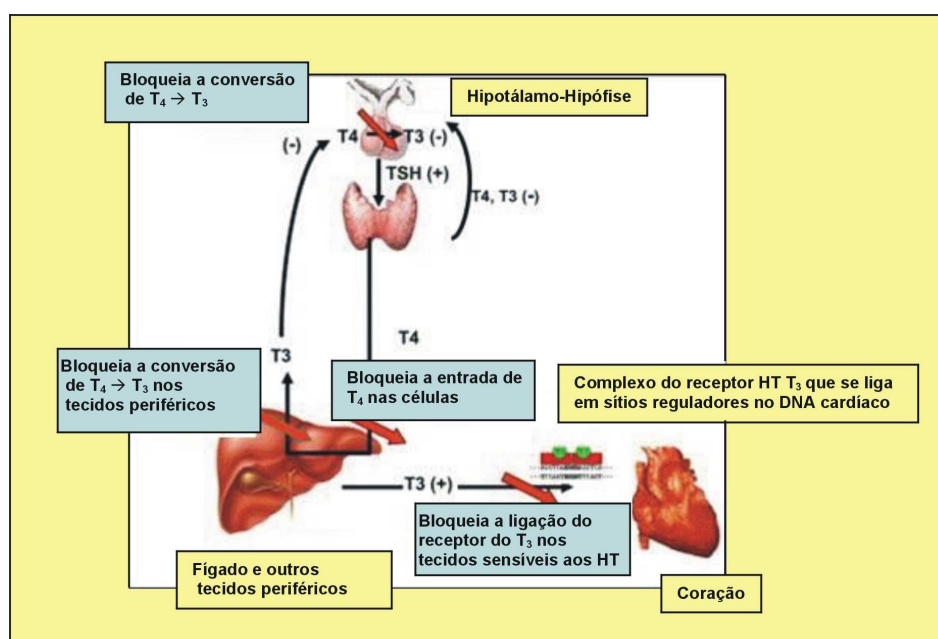
FIGURA 1 - ESTRUTURAS MOLECULARES DA 3,3', 5,5'-TETRAIODOTIRONINA (T_4), DA 3,3', 5-TRIIODOTIRONINA (T_3) E DO CLORIDRATO DE AMIODARONA



FONTE: Pavan, Jesus e Maciel (2004)

A figura 2 mostra, de forma esquemática, os sítios de ação da AMD e como ela interfere na função do eixo HHT. O quadro 2 mostra o mecanismo de ação e os efeitos da AMD.

FIGURA 2 - MECANISMOS PELOS QUAIS A AMD AFETA O EIXO HIPÓFISE-TIREÓIDE-TECIDOS ALVO



FONTE: Modificado de Basaria e Cooper (2005).

QUADRO 2 - PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO E EFEITOS DA AMIODARONA NO EIXO HIPÓFISE-TIREÓIDE-TECIDOS ALVO

MECANISMO DE AÇÃO	EFEITO
Inibição da enzima 5'-deiodinase tipo I	Aumento do T ₄ Diminuição do T ₃
Inibição da enzima 5'-deiodinase tipo II	Aumento do TSH
Inibição da entrada do HT nas células alvo	Diminuição da produção periférica do T ₃
Citotoxicidade para a tireóide	Diminuição do HT pré-formado
Interação com receptores do HT	Diminuição da transcrição de genes responsivos ao HT → hipotireoidismo

FONTE: Modificado de Basaria e Cooper (2005).

2.3.5 Síndromes de Disfunção Tireoidiana em Prematuros

2.3.5.1 Hipotiroxinemia Transitória

As concentrações séricas de T_4 no feto aumentam progressivamente. A maioria das crianças de termo tem concentrações séricas de T_4 maiores do que $6,5\mu\text{g/dL}$. Em contraste, cerca de 50% dos prematuros nascidos antes de 30 semanas de gestação têm valores de T_4 menores do que $6,5\mu\text{g/dL}$. Prematuros com hipotiroxinemia têm níveis relativamente baixos de $T_4\text{L}$ e de TSH, porém com respostas normais de TSH e T_4 ao TRH. Estas alterações são transitórias e corrigem espontaneamente em 6 a 10 semanas. O crescimento e desenvolvimento pós-natal são normais. Estes pacientes parecem ter uma imaturidade hipotalâmica, como um estágio normal no desenvolvimento tireoidiano (FISHER, 2002).

2.3.5.2 Hipotireoidismo Primário Transitório

Os prematuros necessitam de um maior aporte de iodo para manter um balanço positivo de iodo e produção de T_4 adequada. Os prematuros são mais susceptíveis tanto ao excesso como à deficiência de iodo. Por isso, em áreas de deficiência de iodo, os prematuros podem desenvolver deficiência neonatal de iodo e hipotireoidismo primário. Este quadro pode persistir por dois a três meses, sendo recomendado o tratamento preventivo com $f\text{-}T_4$ (FISHER, 2002).

2.3.5.3 Hipertireotropinemia Transitória Idiopática

Prematuros também podem apresentar uma hipertireotropinemia transitória e, entretanto, os outros testes de função tireoidiana permanecem normais. O mecanismo desta hipertireotropinemia permanece desconhecido (FISHER, 2002).

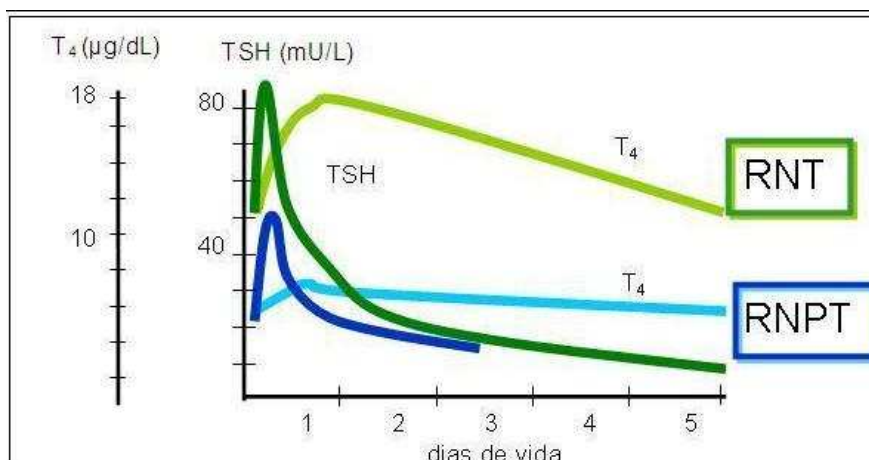
2.3.5.4 Síndrome do T₃ Baixo da Prematuridade

No RN prematuro, as mudanças dos parâmetros de função tireoidiana durante a adaptação neonatal são qualitativamente semelhantes às das dos RN de termo, porém são mais lentas. Com a diminuição da idade gestacional há uma diminuição da amplitude do pico do TSH e do pico do T₄ neonatal (figura 3); também do pico do T₃. Este estado transitório de diminuição do T₃ provavelmente está relacionado com uma desnutrição relativa no período neonatal. RN prematuros são mais susceptíveis a morbidades neonatais, incluindo desconforto respiratório, aumento do risco de trauma no nascimento, acidentes vasculares, hipóxia, hipoglicemia, hipocalcemia e infecção. Todos estes fatores tendem a inibir a conversão de T₄ em T₃ no período neonatal e tendem a agravar a extensão do estado característico de T₃ baixo da prematuridade. O valor de T₃ pode permanecer baixo por muitas semanas.

Na síndrome do T₃ baixo dos prematuros, freqüentemente ocorre elevação dos níveis de rT₃ e concentração normal ou normal baixa dos níveis séricos de T₄. Os níveis de T₄L estão na média para RN prematuros saudáveis, conforme a idade gestacional e o peso. Em alguns RN, os níveis da globulina ligadora da tiroxina (TBG) estão baixos e podem ser um fator inibidor da ligação do T₄ com a TBG, como é descrito em adultos com a síndrome do T₃ baixo. A concentração de TSH sérico é normal, indicando um estado eutireoidiano (FISHER, 2002).

Na figura 3, observam-se as mudanças nos valores do TSH e do T₄ no RN de termo e no prematuro durante os 5 primeiros dias de vida. Tanto o aumento do TSH como o aumento do T₄ são menores nos prematuros quando comparados com os RN de termo.

FIGURA 3 - FUNÇÃO TIREOIDIANA NO RN PRÉ-TERMO (RNPT) E NO RN DE TERMO (RNT)



FONTE: Modificado de Fisher (2002).

2.3.6 Fatores Genéticos

A primeira demonstração de que o HCT pode ser geneticamente determinado se deve a Moreno et al., em 2002, que relatou HCT decorrente de mutação heterozigótica do gene da *THOX2*.

2.3.6.1 Defeito da Organificação do Iodo Causando HCT

2.3.6.1.1 Mutação Heterozigótica do Gene da *THOX2*

Recentemente, os genes que codificam a *THOX1* e a *THOX2* foram clonados (DE DEKEN et al., 2000). O gene da *THOX2* encontra-se no locus 15q21. Moreno et al., em 2002, descreveram mutações nos genes que codificam a proteína *THOX2*. Se o paciente for homozigoto para a mutação inativadora do gene do *THOX2*, ele apresenta hipotireoidismo grave e permanente. A haploinsuficiência da proteína *THOX2* causa diminuição da produção do peróxido de hidrogênio que é necessário para a organificação do iodeto. Durante as primeiras semanas da vida pós-natal, a

necessidade de hormônio tireoidiano é maior, e esta insuficiência causa HC. Estes pacientes apresentam captação aumentada de ^{123}I e teste do perclorato positivo. Há necessidade de tratamento e de seguimento destes pacientes na adolescência e na vida adulta devido à possibilidade de hipotireoidismo subclínico ou clínico e, inclusive, bócio, especialmente na gestação, quando aumenta a necessidade de tiroxina (MORENO et al., 2002).

2.3.6.1.2 Mutações Heterozigóticas do Gene da Tireoperoxidase

Mutações heterozigóticas do gene da tireoperoxidase foram descritas em crianças que apresentaram hipertireotropinemia neonatal transitória por Calaciura et al., em 2002, e, posteriormente, por Niu et al., em 2005.

2.3.6.2 Mutações Germinativas do Gene do Receptor do TSH Causando Resistência Parcial ao TSH

As mutações do gene do receptor do TSH podem causar resistência parcial ou completa ao TSH (SUNTHORNTHEPVARAKUL et al., 1995; DUPREZ et al., 1998). Pacientes com resistência completa ao TSH apresentam hipoplasia tireoidiana e baixos níveis de hormônio tireoidiano apesar do aumento dos níveis de TSH circulante (ABRAMOWICZ et al., 1997; BIEBERMANN et al., 1997; TONACCHERA et al., 2000). Por outro lado, na resistência parcial o aumento da concentração sérica do TSH permite um desenvolvimento quase normal da glândula tireóide (de tamanho pequeno ou normal) e níveis de hormônio tireoidiano normais, podem causar alteração somente no período neonatal (SUNTHORNTHEPVARAKUL, et al., 1995; CLIFTON-BLIGH et al., 1997). A tireóide é tópica, com captação de radioiodo baixa ou normal-baixa (FISHER, 2002).

2.4 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

O principal objetivo dos programas de triagem neonatal para HC é a instituição de reposição hormonal adequada e precoce. O tratamento não deve ser retardado em função da realização de investigações complementares (FISHER, 2002).

Devem ser realizadas dosagens de TSH e T₄. Os valores obtidos devem ser comparados com valores normais conforme a idade da criança (quadro 3). Crianças com valores séricos de T₄ menores do que 6,5µg/dL e TSH maiores do que 7,0mU/L, no período neonatal, são provavelmente portadoras de HC (1 a 4 semanas). Nas crianças com HC permanente, 90% apresentam níveis iniciais de TSH acima de 50mU/L e 75% têm concentrações de T₄ abaixo de 6,5µg/dL. Em cerca de 20% dos RN com HC, os níveis de T₄ estão entre 6,5 a 13µg/dL, freqüentemente com TSH claramente elevado (> 30mU/L). Poucos RN vão se manifestar com níveis normais de T₄ e TSH modestamente elevado (7 a 30mU/L), estes vão necessitar de exames repetidos para confirmar o diagnóstico de HC (FISHER, 2002).

QUADRO 3 - PARÂMETROS NORMAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DE 2 ATÉ 6 SEMANAS DE IDADE

PARÂMETRO TIREOIDIANO	VARIAÇÃO NORMAL
T ₄	6,5 - 16,3µg/dL (84 - 210nmol/L)
T ₃	100 - 300ng/dL (1,5 - 4,6nmol/L)
T ₄ L	0,9 - 2,2ng/dL (12 - 28pmol/L)
TSH	1,9 - 9,1mU/L (1,9 - 9,1µU/mL)
TBG	1,0 - 4,5mg/dL (160 - 750nmol/L)
TG	10 - 250ng/mL (15 - 375pmol/L)

FONTE: Fisher (2002)

Quando há história materna de doença tireoidiana auto-imune, a determinação de anticorpos antitireoidianos (preferencialmente do TBII) na criança e/ou na mãe pode ser útil para diagnosticar uma forma transitória de HC (FISHER, 2002). Quando há história de excesso ou deficiência de iodo, a determinação da excreção urinária de iodo deverá ser realizada nas primeiras 3 semanas de vida (WEBER et al., 1998).

Quando as crianças com testes alterados forem submetidas, em algum momento, a uma cintilografia de tireóide, esta deveser ser, se possível, com tecnécio

(^{99m}Tc) ou radioiodo (^{123}I). O ^{123}I é preferível, já que o ^{99m}Tc é captado pela célula folicular, mas não é organificado. O uso do radioiodo possibilita uma maior concentração de radioisótopo e permite mapeamento mais tardio, com 2 e 24 horas, com menos radioatividade e melhor discriminação (FISHER, 2002).

Há controvérsias a respeito do grau de risco/benefício da realização de cintilografia de tireóide precocemente em crianças com hipotireoidismo detectadas por testes de triagem neonatal.

Se for evidenciada uma glândula tireóide ectópica, estabelece-se um diagnóstico definitivo. A ausência de captação é freqüentemente associada com agenesia de tireóide e hipoplasia, sendo, neste caso, indicada a realização de ultrasonografia. Se for confirmada a ausência de tecido tireoidiano, o diagnóstico de agenesia de tireóide e de hipotireoidismo permanente é estabelecido. Nos casos em que não há captação de radioiodo, e a ultra-sonografia revela uma glândula normal, pode tratar-se de defeito do transporte de iodo, bloqueio por anticorpos maternos ou, eventualmente, de defeito do RTSH. Cintilografia normal ou presença de bócio podem ser indicativos de defeito da síntese de HT. Os defeitos do sistema da peroxidase podem ser detectados com o teste de perclorato. O diagnóstico diferencial em pacientes com teste de perclorato positivo deve incluir exposição a drogas que inibem a organificação, como altas doses de iodo, DAT e drogas bociogênicas (FISHER, 2002). Crianças com cintilografia normal ao nascimento, que não se encaixam em nenhuma das categorias acima, podem ser portadoras de hipotireoidismo transitório, devendo ser reavaliadas após três anos de idade (GRÜTERS et al., 1994; AMERICAN ACADEMY... 2006).

Quanto aos riscos, existe ainda a possibilidade, nos primeiros meses de vida, de um pequeno risco de exposição à radiação, principalmente se altas doses de ^{131}I são administradas. O tratamento nunca deve ser atrasado para realização da cintilografia. Se necessário, a investigação pode ser adiada até a criança completar 3 anos de idade, quando o tratamento pode ser suspenso por 30 dias, sem riscos

de dano ao sistema nervoso central (FISHER, 1991; WORKING GROUP..., 1999; AMERICAN ACADEMY..., 2006).

A ultra-sonografia não deve ser usada como método único de investigação de pacientes com HC, pois pode não identificar tecidos tireoidianos ectópicos. Pode ser útil na investigação complementar de pacientes com hipotireoidismo e captação de radioiodo ausente (LaFRANCHI, 1999a).

No estudo de Panoutsopoulos et al., em 2001, verificou-se que a prevalência de ectopias era de 26% quando a cintilografia era realizada com tecnécio em scanner linear, 52% quando a cintilografia era realizada com tecnécio “pinhole collimator” e 63,2% quando a cintilografia era realizada com I^{123} .

Onishi et al., em 2002; Eugster et al., em 2004 e Kobayashi et al., em 2005 preconizam um protocolo padrão com realização de ultra-sonografia para selecionar aqueles pacientes com tireóide in situ a quem se deverá oferecer uma retirada da T_4 para se estabelecer o diagnóstico de HC permanente ou HCT.

Kreisner et al., em 2003, demonstraram que a ultra-sonografia é um método simples, sensível e não invasivo, útil como parte da avaliação inicial de RN com testes de triagem positivos para HC. A ausência da glândula tireóide na sua posição habitual confirma o diagnóstico de disgenesia tireoidiana e conseqüentemente de HC permanente. A presença da glândula na posição habitual demonstra a necessidade de investigações futuras para diferenciar o HC permanente do HCT ou da hipertireotropinemia transitória neonatal. O foco da cintilografia deveria ser na diferenciação entre as diferentes formas de disgenesias identificadas pela ultra-sonografia.

2.5 AVALIAÇÃO DO DNPM EM PACIENTES COM HCT

O desenvolvimento intelectual das crianças com HC está relacionado com a gravidade da deficiência tireoidiana, classificada conforme os valores iniciais de T_4 e de maturação óssea. Os pacientes com doença mais grave teriam déficits intelectuais

variáveis, enquanto as crianças com doença moderada teriam DNPM normal (ROVET, EHRLICH e SORBARA, 1987; GLORIEUX et al., 1988 e SIMONS et al., 1994).

Antes do advento dos programas de triagem neonatal do HC, a idade ao diagnóstico era um dos principais fatores determinantes do prognóstico neurológico de crianças com HC diagnosticadas clinicamente. Atualmente, o DNPM normal é alcançado, mesmo nas crianças com HC grave, desde que a reposição com $L-T_4$ pós-natal seja precoce e em doses adequadas. Entretanto, quando há presença de hipotireoidismo fetal e materno, há um comprometimento significativo no desenvolvimento intelectual apesar do tratamento precoce e adequado (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

Apesar da melhora do DNPM, pela intervenção terapêutica precoce, vários estudos evidenciaram anormalidades neuropsicológicas sutis. A gravidade do HC, no início da terapia, tem sido considerada a causa mais importante das anormalidades encontradas (HANUKOGLU et al., 2001).

Outro fator de gravidade destacado nos relatos clínicos era a dose inicial de $L-T_4$. Nos estudos que relataram diferenças de QI entre pacientes com a forma mais grave da doença e pacientes com a forma moderada, o tratamento havia sido iniciado ao redor de cinco semanas de idade, com dose inicial de $L-T_4$ variando de 6 e $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ (GLORIEUX, DUSSAULT e VAN-VLIET, 1992). Nesse contexto, Dubuis et al., em 1996, avaliaram 45 pacientes com idade média de início de tratamento de 14 dias e dose média de $L-T_4$ de $11,6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. O objetivo foi verificar se déficits do DNPM poderiam ser prevenidos com tratamento precoce e com doses iniciais de $L-T_4$ mais altas nas formas mais graves da doença. O DNPM foi semelhante entre os pacientes com as formas graves e menos graves da doença. Assim, os resultados levaram os pesquisadores a inferir que, provavelmente, início de tratamento precoce com doses iniciais altas de $L-T_4$ eram fatores essenciais para prevenir déficits intelectuais.

2.6 TRATAMENTO

A preparação hormonal de escolha para o tratamento de crianças com HC é o T₄ (tiroxina), já que a maior parte do hormônio tireoidiano nas células do sistema nervoso central é derivada da conversão local de T₄ em T₃ (AMERICAN ACADEMY..., 2006; FISHER, 2002). Esforços contínuos para estabelecer a terapia ótima que leve ao máximo potencial de desenvolvimento normal de crianças com HC devem ser realizados (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

A dose utilizada deve ser de 10,1~16 µg/kg/dia (FISHER, 2002; SALERNO et al., 2002). Na criança com HCT, a função tireoidiana gradualmente se recupera, e a dose de reposição pode ser diminuída, em níveis suficientes para manter a função tireoidiana, o crescimento e o desenvolvimento normais (YANG et al., 2005).

Tyfield et al., (1991) descreveu casos com hipertireotropinemia persistente (TSH variando de 10 até 59mU/L, com tiroxina normal) desde o período neonatal que não apresentaram seqüelas físicas ou mentais mesmo sem terem sido tratadas com *l*-T₄. Contudo, recomenda-se continuar o acompanhamento destas crianças pelo risco de poderem desenvolver hipotireoidismo franco.

Harada et al., em 1995, demonstraram que a maioria dos pacientes com HC detectados na triagem neonatal, com TSH entre 7 e 18mU/L, apresentou manifestações de hipotireoidismo nas idades de 3 a 6 anos. Por isso sugerem que todas as crianças com HC mínimo devem ser tratadas até um teste confirmatório mais tarde.

A ansiedade dos pais, tanto pelos exames repetidos como pelo tratamento deve ser avaliada, bem como pelo fato de a criança poder ter uma doença crônica que necessita de tratamento contínuo. O consenso é de que todos os indivíduos com TSH maior que 10 mU/L e um T₄ normal deveriam ser tratados com *l*-T₄ (CHU e CRAPO, 2001; MCDERMOT e RIDGWAY, 2001). O tratamento de crianças com elevações do TSH entre 6 - 10mU/L, que se mantém após o primeiro mês de vida, é ainda controverso. São necessárias avaliações quanto ao DNPM de crianças

tratadas e não tratadas, bem como estudos longitudinais para observar a evolução de anormalidades da tireóide que ocorrem no período neonatal e na infância precoce (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo constituído de 2 partes: uma retrospectiva, observacional e longitudinal, com ênfase na função tireoidiana dos pacientes com ETTSH e outra prospectiva (transversal) de reavaliação dos pacientes. O estudo foi realizado a partir de um protocolo de atendimento dos pacientes (Anexo 6) implantado em junho de 1993 na UEP do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR (NESI-FRANÇA, 1997).

Os pais assinaram termo de consentimento informado e esclarecido (Anexos 2 e 3). O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os pacientes do estudo foram selecionados a partir de 542 crianças encaminhadas à UEP, diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado do Paraná desde junho de 1990 até junho de 2004. Foram selecionados 93 pacientes (17,1%) que apresentaram normalização do TSH e do T_4 na primeira consulta ou após a suspensão do tratamento com $l-T_4$.

Destes 93 pacientes, 6 foram excluídos por não possuírem o TSH ou o T_4 confirmatórios, portanto a amostra da parte retrospectiva foi constituída de 87 pacientes (45 meninas). Para o estudo prospectivo foram excluídos 15 pacientes, por apresentarem ETTSH por coleta precoce, e das 72 famílias contatadas compareceram 41 pacientes (22 meninos).

3.1.1 Critérios de Inclusão

- 1) Pacientes com TSH elevado no teste de triagem neonatal que apresentaram exames de função tireoidiana normais na primeira consulta (n = 46);
- 2) Pacientes com TSH elevado no teste de triagem neonatal, com doença confirmada no período neonatal, porém com 2 dosagens de TSH e de T₄ normais após a interrupção do tratamento com l-T₄ (n = 41).

3.1.2 Critérios de Exclusão

- 1) Pacientes com diagnóstico confirmado de HC ao nascimento e/ou após os 2 - 3 anos de idade (n = 449),
- 2) Pacientes em cujos prontuários não havia registro de TSH e/ou de T₄ na consulta inicial (n = 6).

3.2 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

3.2.1 Metodologia da Triagem Neonatal

O Programa de Triagem Neonatal para HC, no Estado do Paraná, foi implantado em 1990 pelo Centro de Pesquisas da FEPE, em Curitiba. A amostra de sangue é obtida por punção de calcanhar em papel-filtro (Schleicher & Schuell 2992[®]), pela equipe de enfermagem nos hospitais, no momento da alta hospitalar. Naqueles casos em que a alta hospitalar ocorre antes de 48 horas de vida, o exame é repetido entre o quinto e o sétimo dia de vida nas Unidades de Saúde. As amostras são remetidas, via correio, ao Centro de Pesquisas da FEPE. As dosagens de TSH são realizadas em uniplicata, por kit DELFIA[®] hTSH neonatal, por ensaio imunofluorimétrico. No início do programa, o valor de corte considerado era de 20mU/L, passando poste-

riormente para 15 e 10mU/L. Atualmente, repete-se a dosagem nas amostras com valores de TSH acima de 10mU/L (ou acima de 15mU/L, quando a coleta foi feita antes de 48 horas de vida). Se o valor for maior do que 30mU/L, a criança é imediatamente convocada para consulta médica. Se for menor do que 30mU/L, é solicitada uma nova amostra. Se, na reconvocação, o TSH for maior do que 10mU/L, a criança também é encaminhada para consulta. A convocação dos pacientes para consulta é realizada pela equipe de Serviço Social da FEPE. O TSH neonatal é sempre em unidade sangue.

3.2.2 Seguimento dos Pacientes com HC

Até fevereiro de 1993, os pacientes com HC eram atendidos no ambulatório geral da UEP do Departamento de Pediatria da UFPR. A partir de março de 1993, foi estabelecido um protocolo de atendimento (Anexo 6) e criado um ambulatório específico para crianças com HC.

O atendimento inicial dos pacientes compreende exame clínico e coleta de sangue para dosagens de TSH e T_4 total (T_3 era dosado até 1996 e T_4 livre passou a ser dosado a partir de março de 2002). Desde 1998, na avaliação inicial foi incluída a coleta de exames maternos (TSH e T_4), além de estocar soro das mães e das crianças para dosagem posterior do TRAb, pois este exame não é realizado no momento da coleta porque não é disponível neste serviço. O tratamento é iniciado com $l-T_4$ na dose de 10 - 15 μ g/kg/dia. Após 30 dias, os pacientes retornam para verificação do resultado dos exames laboratoriais e avaliação clínica. Se os valores de TSH fossem maiores do que 10mU/L, mantém se o tratamento, e o diagnóstico inicial era de HC confirmado.

Com valores de TSH menores do que 10mU/L e valores de T_4 normais, suspendia-se a medicação por 30 dias, e repetiam-se os exames. Se na repetição, os valores de TSH e T_4 fossem normais (TSH < 10mU/L e T_4 > 6,5 μ g/dL), a medicação era suspensa, e os pacientes continuavam o acompanhamento, recebendo

alta após, idealmente, pelo menos, mais duas dosagens hormonais normais. Estes pacientes recebiam o diagnóstico de HCT. Os pacientes com HC confirmado retornavam mensalmente até 6 meses, bimestralmente de 6 meses a 1 ano, a cada 3 a 4 meses entre 1 a 3 anos e semestralmente nos anos seguintes. Em função das dificuldades socioeconômicas das famílias, os retornos nem sempre podem obedecer a essa periodicidade.

TSH e T_4 são determinados a cada 1 ou 2 consultas. A dose de $l-T_4$ é ajustada com o objetivo de manter o T_4 sérico entre 10 e 16 μ g/dL e o TSH abaixo de 10mU/L nos primeiros 2 anos de vida e de acordo com os sinais e sintomas clínicos e dados antropométricos.

Para confirmação diagnóstica, a partir de 2 anos e 6 meses de idade, os pacientes têm a $l-T_4$ suspensa durante 30 dias. Após esse período, é realizada avaliação clínica, coleta de material para dosagem de T_4 e TSH e cintilografia de tireóide. Outros exames para avaliação etiológica, como ecografia, teste do perclorato, determinação de relação iodo saliva/soro e análise de DNA são solicitados em casos selecionados.

3.2.3 Avaliação Antropométrica

Em todas as consultas os pacientes são submetidos à avaliação de peso e estatura por enfermeira treinada. Para obtenção do peso corporal, utiliza-se balança da marca Filizola[®] (São Paulo, SP). Para mensurar o comprimento das crianças até 2 anos de idade, utiliza-se estadiômetro de mesa com a criança em decúbito dorsal. Para as crianças maiores de 2 anos, utilizou-se estadiômetro fixo em parede (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation[®], Prior Lake, Minesota) com precisão de 0,1cm.

3.2.4 Avaliação Laboratorial

As amostras de sangue para dosagem de TSH e T_4 , antes do início do tratamento e para ajuste da dose de fT_4 , são colhidas no dia da consulta, pela manhã, antes da ingestão de fT_4 , ou à tarde, cerca de seis horas após a ingestão de fT_4 . O soro era separado e congelado a -20°C até a realização das dosagens pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas - UFPR até 1997. O T_4 era determinado por radioimunoensaio (kit DPC[®]) e o TSH, por método imunorradiométrico (kit Serono[®], valor de referência: 0,4 - 4mU/L). A partir de 1996, as dosagens de TSH, T_3 e T_4 passaram a ser realizadas no laboratório do Centro de Pesquisas da FEPE, em duplicata, por ensaio imunofluorimétrico, kit Delfia[®]. Em março de 2002, as dosagens voltaram a ser realizadas na Seção de Hormônios do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas - UFPR. T_4 total, T_4 livre e TSH de terceira geração são dosados no analisador Immulite 2000[®] (DPC), por meio de imunoensaio competitivo de fase sólida de enzimas químico-luminosas para T_4 total (sensibilidade analítica: 0,3 $\mu\text{g}/\text{dL}$); imunoensaio competitivo análogo para T_4 livre (sensibilidade: 0,18ng/dL) e ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente de duas voltas para TSH (sensibilidade: 0,002mU/L).

Os anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidase são dosados por método de quimioluminescência, analisador Immulite 2000[®] (DPC), sendo considerados como valores positivos se $> 40\text{UI}/\text{mL}$ (sensibilidade > 7) e $> 35\text{UI}/\text{mL}$ (sensibilidade > 20), respectivamente.

TRAb é dosado por radioimunoensaio (kit comercial, CRIESP), sendo considerados valores negativos 0 - 10U/L e positivos se $> 10\text{U}/\text{L}$. Foram encaminhadas 56 amostras de soro congelado (mantido a -20°C) armazenado a partir do sangue coletado na primeira consulta. Devido a problemas técnicos, foram obtidos resultados de 26 indivíduos (19 pacientes e 7 mães).

3.2.5 Coleta de Dados

3.2.5.1 Avaliação Retrospectiva

Foram coletados dados dos prontuários referentes à:

- a) avaliação clínica da primeira consulta;
- b) história gestacional e neonatal;
- c) história de doença tireoidiana materna;
- d) história familiar de doença tireoidiana;
- e) uso de iodo ou DAT durante a gravidez;
- f) o valor de TSH da triagem neonatal mais elevado e os valores de TSH e T₄ séricos coletados na primeira consulta (iniciais), e em torno de 3, 6, 9 e 12 meses e a seguir, anualmente;
- g) dados da cintilografia de tireóide, valores de captação de ¹³¹I.

Nos pacientes em que foi obtido material (soro congelado estocado do sangue coletado na primeira consulta), foi realizada a dosagem do TRAb. Esta dosagem foi realizada também no soro das mães destas crianças (soro congelado estocado do sangue coletado na primeira consulta).

3.2.5.2 Avaliação Transversal

Os pacientes que já receberam alta do serviço foram reconvocados por meio de telefonema para sua residência ou para a Secretaria de Saúde da cidade de origem e, também, através de correspondência para a residência dos responsáveis (Anexo 4). Os pacientes que ainda estavam em acompanhamento foram avaliados na data da sua consulta. Além da avaliação clínica, os seguintes dados foram obtidos: TSH, T₄ e/ou T₄L séricos; anticorpo antitireoperoxidase, anticorpo antitireoglobulina e idade óssea (método de Greulich e Pyle, 1959) a partir dos 2 anos de idade.

A avaliação do DNPM até os 3 anos de idade foi realizada pelo teste CAT/CLAMS (valor normal de referência > 80) (NESI-FRANÇA, 1997), e a avaliação do QI a partir de 5 anos de idade, pelos testes de inteligência WIPPSI (5 anos) e Wisc-R (7 anos) (PELAEZ, 2005). Todos os pacientes foram avaliados pela mesma psicóloga.

A análise quantitativa para obter o valor de QI global foi realizada a partir da contagem dos acertos de cada item dos subtestes. Esse resultado bruto, convertido em resultado ponderado, e a idade da criança, em anos, meses e dias, determinaram a tabela a ser utilizada para a conversão. Do somatório dos resultados ponderados, obteve-se um valor estimado de QI global, e os valores com média de 100 e DP de 15 foram considerados dentro da média de normalidade (WECHSLER, 2002). O QI é classificado em: deficiente (valores abaixo de 70); limítrofe (valores entre 70 – 79), média inferior (valores entre 80 – 89), média (valores entre 90 – 109), média superior (valores entre 110 – 119) e superior (valores maiores que 120).

Para esta parte do estudo, 10 pacientes foram avaliados por meio do teste CAT/CLAMS; 23 pacientes, por meio do QI e 8 crianças não foram avaliadas: 1 por ter menos de 1 ano de idade; 2 por terem retardo mental (1 por ter sido prematuro e ter apresentado hipoglicemia no período neonatal e outro sem etiologia definida) e em 5 não houve a cooperação da criança ou da família.

3.2.6 Grupo Controle

Para efeitos de comparação da análise do QI, os pacientes deste estudo foram comparados com um grupo controle (n = 43) com idade mediana de 7,4 anos.

O grupo controle foi formado pelos irmãos dos pacientes com HC que estão em acompanhamento no serviço. A criança não apresentava doenças associadas que pudessem interferir no seu desempenho intelectual, tais como doenças sistêmicas crônicas, síndromes genéticas ou prematuridade. Foram obtidos o

consentimento da criança e o consentimento por escrito dos pais (Anexo 3) (PELAEZ, 2005).

3.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para o programa Statistica®.

Os escores Z de estatura e peso foram utilizados para cálculos estatísticos por representarem melhor a condição auxológica dos pacientes nas diferentes idades. Os escores Z foram obtidos por meio do Programa NutStat do Epi Info™, versão 3.3.2 (2005), utilizando-se como referência os dados do NCHS/CDC/2000 (*National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention*).

A idade dos pacientes foi expressa em dias para relatar a idade da primeira consulta, em meses decimais até 2 anos de vida e, após, em anos decimais. Para efeitos de comparação entre os grupos, do TTO e do TA, estes tempos foram expressos em meses.

Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com o tipo da variável (contínua ou categórica) e seu caráter independente ou dependente, de acordo com as análises realizadas.

Para a avaliação da diferença entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica, foram aplicados os testes paramétricos: teste t de Student e Análise da variância, enquanto que, para a avaliação da diferença entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica, foram aplicados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis, de acordo com o número de grupos estudados. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Person para as análises de correlação.

A estimativa do ponto de corte do valor do T₄ inicial, com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de hipotireoidismo, foi realizada pela construção da *Receiver Operation Characteristic* ou Curva ROC.

O poder de teste foi estimado em 85%, considerando um erro do tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%.

Este estudo foi aprovado pelo CNPq, Edital CNPq n.º 0192004, em 06 de junho de 2005 (Anexo 5).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO GERAL

A amostra da parte retrospectiva do estudo refere-se aos dados obtidos de 87 prontuários, classificados conforme os níveis séricos de TSH e T_4 na primeira consulta, em 3 grupos:

- Grupo 1 (G1): $TSH \leq 10\text{mU/L}$ e $T_4 \geq 6,5\mu\text{g/dL}$ (n = 46), subdivido em:
 - Subgrupo 1A (G1A) (n = 15) ou Coleta Precoce (< 48 horas de vida)
 - Subgrupo 1B (G1B) (n = 31)
- Grupo 2 (G2): $TSH > 10\text{mU/L}$ e $T_4 \geq 6,5\mu\text{g/dL}$ (n = 13)
- Grupo 3 (G3): $TSH > 10\text{mU/L}$ e $T_4 < 6,5\mu\text{g/dL}$ (n = 28)

A numeração dos pacientes foi realizada conforme o valor de TSH da primeira consulta, do menor para o maior valor de TSH, dentro de seus respectivos grupos.

A tabela A.1.1 (Apêndice 1) apresenta as iniciais dos nomes de todos os pacientes e os seus respectivos números.

A dose inicial de $l\text{-}T_4$ foi de $11,55 \pm 1,76\mu\text{g/kg/dia}$.

Para o estudo prospectivo, reavaliação dos pacientes após a alta ou após o diagnóstico de ETTSH, foram incluídos 41 de 72 pacientes (57%). Os pacientes do G1A não foram reconvocados.

4.1.1 Grupo 1

4.1.1.1 Subgrupo 1A

O G1A foi constituído de 15 pacientes (9 do sexo feminino) classificados como falso positivo, devido à coleta precoce (realizada antes de 48 horas de vida), com uma relação F:M de 1,3:1. A mediana do TSH (mU/L) da triagem neonatal foi de 54,30; variando de 17,00 a 84,30. A mediana de idade, na primeira consulta, foi de

22 dias (variação = 6 - 32). Os valores de TSH (mediana de 3,56; variação = 0,66 - 9,19) e T₄ (µg/dL) (mediana de 11,7; variação = 10,40 - 16,00) na primeira consulta eram normais (tabelas 1 e 2). Todos nasceram a termo com peso de nascimento de 3,270g (variando de 2,560 até 3,750g).

Quatorze pacientes receberam tratamento com *l*-T₄ (11,7 ± 1,36µg/kg/dia) na primeira consulta, até o máximo de 4 meses de tratamento. A mediana do TTO foi de 1 mês (variação = 1 a 4 meses) (tabelas 1 e 2). A paciente N9 recebeu tratamento por um período menor do que 2 dias, pois o tratamento foi suspenso logo em seguida por apresentar avaliação laboratorial inicial normal.

A mediana do TA foi de 6 meses, variando de 1 a 24 meses. As medianas dos valores de TSH e T₄, após a interrupção do tratamento, eram normais: 2,79 (variação = 0,04 - 6,57) e 10,80 (variação = 8,71 - 16,20), respectivamente (tabelas 1 e 2).

TABELA 1 - SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (µg/Kg/dia) TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMO TSH, T₄ OU T₄ (ng/dL) DOS PACIENTES DO G1A

N.	SEXO	TSH TRIAGEM	IDADE	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses)	TA (meses)	ÚLTIMO TSH	ULTIMO T ₄
1	F	62,30	6	0,66	13,80	14,71	1	6	2,38	10,20
2	M	51,05	14	1,46	10,70	10,19	4	18	2,79	10,80
3	M	40,00	32	2,36	12,90	11,11	3	8	3,50	12,30
4	M	84,30	28	2,40	10,40	12,1	1	12	2,39	9,40
5	F	24,00	25	2,55	10,60	12,05	1	4	3,08	T ₄ L: 1,34
6	F	71,10	22	2,72	11,40	12,21	1	7	2,72	11,40
7	F	63,83	21	3,43	11,70	10,71	1	4	5,34	13,80
8	M	60,80	23	3,56	11,20	9,36	1	12	4,00	16,20
9	F	52,00	11	3,91	12,20	Não tratou	Não tratou	1	3,91	12,20
10	F	57,50	19	5,22	11,80	11,9	1	24	2,31	12,70
11	M	17,00	31	5,98	11,60	12,59	1	3	4,47	8,71
12	F	54,30	12	7,03	13,00	11,36	1	4	6,57	10,80
13	F	17,30	30	7,63	16,00	14,49	2	6	2,93	10,70
14	M	53,80	10	8,45	10,40	13,39	1	6	2,49	9,66
15	F	62,10	22	9,19	12,48	10,79	3	14	1,70	8,90

TABELA 2 - VALORES DE MÉDIA ± DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E TSH E T₄ NA OCASIÃO DA ALTA DOS PACIENTES DO G1A

	TSH NEO	IDADE	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses)	TA (meses)	ÚLTIMO TSH	ÚLTIMO T ₄
Média	51,43	20,40	4,43	12,01	11,71	1,57	8,60	3,37	11,27
DP	19,31	8,22	2,65	1,49	1,36	1,02	6,29	1,30	2,05
Mediana	54,30	22,00	3,56	11,70	11,90	1,00	6,00	2,79	10,80
Mínimo	17,00	6,00	0,66	10,40	9,36	1,00	1,00	0,04	8,71
Máximo	84,30	32,00	9,19	16,00	14,49	4,00	24,00	6,57	16,20
Número	15	15	15	15	14	14	15	15	14

4.1.1.2 Subgrupo G1B

Este grupo foi constituído de 31 pacientes (13 do sexo feminino) com hipertireotropinemia transitória, no qual apenas o exame de triagem estava alterado (tabelas 3 e 4), com uma relação M:F de 1,3:1. Em 14 pacientes a etiologia foi determinada: 7 com história materna de uso de DAT (N17, N18, N20, N22, N28, N31 e N37), 5 por uso de xarope de iodo durante a gestação (N21, N23, N29, N30 e N44) e 2 por prematuridade (N27 e N38). Nos outros 17 pacientes o diagnóstico foi de ETTSH, sem causa definida (tabela 5). A mediana do peso dos pacientes que nasceram a termo foi de 3,200g, variando de 1,800 (N40) até 4,000g (N14). Dois pacientes de termo eram pequenos para a idade gestacional (N33 = 2,480g e N40 = 1,800g).

O TSH da triagem variou de 16,40 até 327,50; com mediana de 64,10. A mediana da idade, na primeira consulta, foi de 27,00 dias (variação = 9,00 - 180,00).

Os valores de TSH (mediana de 5,07; variação = 0,60 - 9,85) e T_4 (mediana de 10,33; variação = 6,50 - 24,90) na primeira consulta eram normais (tabelas 1 e 2). Três pacientes foram tratados por um período menor do que 2 dias e o tratamento foi suspenso logo em seguida, pois apresentaram avaliação laboratorial inicial normal (N20, N29 e N30). A dose inicial de $f-T_4$, foi de $11,07 \pm 1,41 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. A mediana do TTO foi de 2 meses (variação = 1 a 4 meses) (tabelas 3, 4 e gráfico 4).

A mediana do TA foi de 9 meses (variação = 1 - 33). Dois pacientes (N25 e N31) foram acompanhados por apenas 1 mês, sendo que o paciente N25 apresentou valores normais de TSH e T_4 na reavaliação aos 6,25 anos (estudo prospectivo), e o paciente N31 tinha história de uso de xarope de iodo pela mãe na gestação.

Os 8 pacientes que realizaram cintilografia apresentaram tireóide tóxica (TT), com níveis variados de captação de radioiodo (tabela 3).

Os últimos valores de TSH (mediana = 3,07; variação: 0,89 - 6,01) e de T_4 (mediana = 10,85; variação: 8,10 - 16,00) eram normais (tabelas 3 e 4).

Em 10 pacientes determinou-se o valor de TRAb em soro obtido da primeira consulta. Cinco pacientes tinham valores positivos (N18, N20, N24, N31 e N33), em 3 dos quais, a mãe apresentava DG. As mães dos pacientes N16, N24 e N33 apresentaram TRAb de 8,9U/L, 10,8U/L e 4,5U/L, respectivamente (tabela 5). De 8 mães foram obtidos os valores de TSH e T_4 os quais estavam normais em 7 (a mãe do paciente N28 apresentava TSH suprimido e T_4 elevado por hipertireoidismo auto-imune) (tabela 5).

As 2 pacientes prematuras (N27 e N38) tiveram idade gestacional de 35 e 36 semanas, respectivamente. Os pesos de nascimento foram de 1,480g (N27, pequena para a idade gestacional) e 2,700g (N38, adequada para a idade gestacional); e os comprimentos de 43cm e 44cm, respectivamente. O teste de triagem foi realizado aos 3 dias de vida e repetidos com 22 (N27) e 16 (N38) dias de vida, respectivamente.

TABELA 3 - SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES), CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E ÚLTIMO TSH, T₄ OU T₄L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G1B

N.	SEXO	TSH TRIAGEM	IDADE	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses)	TA (meses/anos)	CINTILOGRAFIA/ CAPTAÇÃO ¹³¹ I (24h)	TSH CINT.	T ₄ CINT.	ÚLTIMO TSH SEM MEDICAÇÃO (RETROSPECTIVO)	ÚLTIMO T ₄ SEM MEDICAÇÃO (RETROSPECTIVO)
16	F	51,60	25	0,60	10,33	11,03	1	13	NR	NR	NR	1,36	10,6
17	F	53,20	22	0,65	12,37	10,47	4	9	NR	NR	NR	2,48	9,60
18	M	162,00	11	0,74	24,90	12,25	1	8	NR	NR	NR	1,36	12,40
19	M	78,60	44	1,79	8,60	11,24	2	13	TT/ 23,7%	1,83	14,29	1,83	14,29
20	M	55,30	23	2,00	12,50	Não tratou	Não tratou	3	NR	NR	NR	NR	NR
21	F	19,00	26	2,00	13,50	10,00	1	3	NR	NR	NR	NR	NR
22	M	108,00	23	2,32	8,68	12,30	1	7	NR	NR	NR	1,17	T ₄ L: 1,17
23	M	50,30	67	2,62	11,37	7,46	3	5	TT/ 13%	3,07	14,95	3,07	14,95
24	M	109,00	63	3,08	6,50	9,56	3	10	NR	NR	NR	0,89	8,21
25	M	64,80	11	3,21	11,60	10,25	1	1	NR	NR	NR	NR	NR
26	M	121,50	41	3,31	13,50	10,84	3	9	NR	NR	NR	2,51	11,1
27	F	327,50	45	3,60	7,07	12,82	3	27m/ 2,25a	TT/ 8,8%	4,76	9,04	4,76	9,04
28	M	64,70	11	3,73	8,91	10,42	1	6	NR	NR	NR	3,94	8,4
29	F	252,40	34	4,03	11,78	Não tratou	Não tratou	30m/ 2,5a	TT/ 9,3%	2,4	10,6	2,40	10,60
30	M	147,50	43	4,81	9,71	Não tratou	Não tratou	20	TT/ 4,5%	3,9	8,1	3,90	8,10
31	M	111,00	14	5,07	8,78	10,47	1	1	NR	NR	NR	NR	NR
32	F	16,40	40	5,56	11,03	12,02	1	24	NR	NR	NR	2,28	T ₄ L: 1,34
33	M	64,10	25	5,57	9,85	10,14	2	12	NR	NR	NR	3,4	15,9
34	F	86,70	45	5,82	14,52	11,11	2	15	NR	NR	NR	2,33	14,90
35	M	54,70	9	6,06	12,90	13,16	1	7	NR	NR	NR	5,35	16,00
36	M	71,50	180	6,07	14,2	11,11	2	33m/ 2,75a	TT/ 20,0%	2,6	13,2	2,68	12,63
37	F	53,20	13	6,81	19,80	8,62	1	5	NR	NR	NR	0,91	T ₄ L: 1,27
38	F	118,00	66	6,93	12,34	11,63	3	6	NR	NR	NR	4,22	15,46
39	F	62,50	21	6,93	6,80	11,63	1	11	NR	NR	NR	3,84	9,34
40	M	59,20	43	7,72	11,19	11,11	1	4	NR	NR	NR	6,01	14,72
41	M	34,9	56	8,56	8,15	10,02	2	8	NR	NR	NR	1,29	9,68
42	M	38,30	37	8,88	8,65	10,00	1	33m/ 2,75a	TT/ 16,5%	3,52	13,13	3,48	9,86
43	M	72,40	24	9,11	8,37	11,49	2	22	NR	NR	NR	3,99	9,73
44	F	24,27	27	9,25	10,10	11,21	2	8	NR	NR	NR	3,97	11,80
45	F	50,00	44	9,68	6,79	13,59	2	20	TT/ 23,4%	5,9	9,9	5,90	9,90
46	F	55,30	20	9,85	10,24	13,89	3	22	NR	NR	NR	4,06	10,00

NOTA: NR - não realizado.

TABELA 4 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (μ g/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (μ g/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS TSH E T₄ DOS PACIENTES DO G1B

	TSH NEO	IDADE (dias)	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses)	TA (meses)	ÚLTIMO TSH	ÚLTIMO T ₄
Média	85,09	37,19	5,04	11,13	11,07	1,82	12,7	3,09	11,55
DP	65,67	31,25	2,84	3,80	1,41	0,90	9,4	1,48	2,65
Mediana	64,10	27,00	5,07	10,33	11,11	2,00	9,0	3,07	10,85
Mínimo	16,40	9,00	0,60	6,50	7,46	1,00	1,0	0,89	8,10
Máximo	327,50	180,00	9,85	24,90	13,89	4,00	33,0	6,01	16,00
N	31	31	31	31	28	28	31	27	24

TABELA 5 - ETIOLOGIA, DADOS LABORATORIAIS DO TRAB (U/L) DA CRIANÇA E DA MÃE E PROVAS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA (PFT) MATERNA DOS PACIENTES DO G1B

N.	ETIOLOGIA	TRAB (CRIANÇA)	EXAMES MATERNOS		
			TSH	T ₄	TRAB
16	Não definida	9,4	1,9	8,8	8,9
17	DAT	9,4	NR	NR	NR
18	DAT	14,6	NR	NR	NR
19	Não definida	NR	NR	NR	NR
20	DAT	15,9	NR	NR	NR
21	Xarope de iodo	NR	NR	NR	NR
22	DAT	NR	NR	NR	NR
23	Xarope de iodo	NR	NR	NR	NR
24	Não definida	12,2	5,0	9	10,8
25	Não definida	NR	NR	NR	NR
26	Não definida	NR	NR	NR	NR
27	Prematuridade	NR	NR	NR	NR
28	DAT	NR	0,01	21,8	NR
29	Xarope de iodo	NR	NR	NR	NR
30	Xarope de iodo	NR	NR	NR	NR
31	DAT	23	NR	NR	NR
32	Não definida	NR	2,5	11	NR
33	Não definida	12,1	1,9	11,6	4,5
34	Não definida	6,3	NR	NR	NR
35	Não definida	7,7	NR	NR	NR
36	Não definida	NR	NR	NR	NR
37	DAT	NR	NR	NR	NR
38	Prematuridade	NR	NR	NR	NR
39	Não definida	NR	2,6	11	NR
40	Não definida	NR	NR	NR	NR
41	Não definida	8,7	NR	NR	NR
42	Não definida	NR	0,7	12,2	NR
43	Não definida	NR	NR	NR	NR
44	Xarope de iodo	NR	2,1	8,2	NR
45	Não definida	NR	NR	NR	NR
46	Não definida	NR	NR	NR	NR

Nota: NR = não realizado

A variação dos níveis de TSH e de T_4 desde a primeira consulta, aos 3, 6, 9, 12 e 24 meses, está representada nos gráficos 1 e 2 e nas tabelas A.2.1 e A.2.2 (Apêndice 2). Os valores de T_4L estão apenas na tabela A.2.1 (Apêndice 2). O paciente N42 apresentou valor de TSH acima de 10mU/L aos 3 meses, com posterior normalização dos valores de TSH. O paciente N38 apresentou TSH suprimido, com T_4 elevado aos 3 meses, com normalização na evolução. Alguns pacientes ainda apresentaram valores elevados de T_4 até os 6 meses. Aos 9 meses todos apresentaram valores normais de T_4 .

Não foi encontrada correlação entre as doses de $l-T_4$ nas diferentes idades e os valores de TSH e T_4 ($r < 0,40$).

GRÁFICO 1 - VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) INICIAL ATÉ OS 24 MESES DOS PACIENTES DO G1B

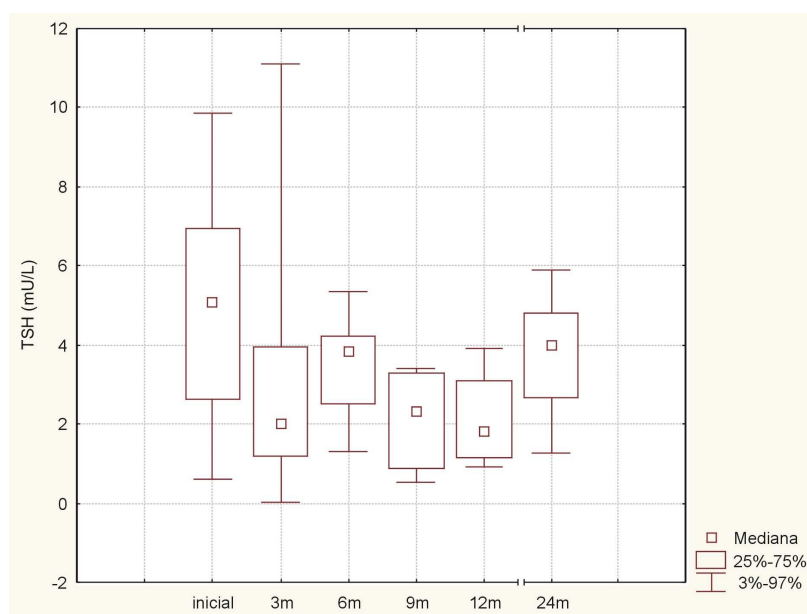
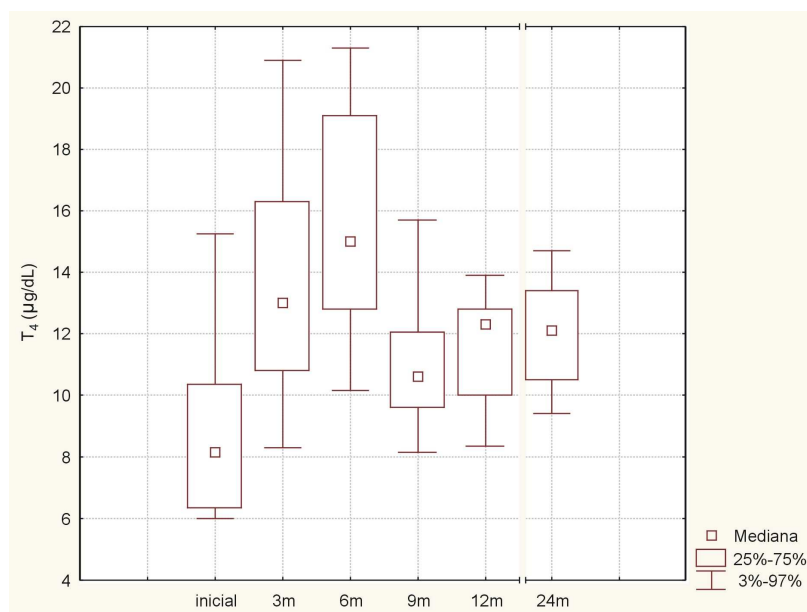


GRÁFICO 2 - VARIÇÃO DO T₄ (µg/dL) INICIAL ATÉ OS 24 MESES DOS PACIENTES DO G1B



4.1.1.2.1 Subgrupo G1B – Estudo Prospectivo

No G1B foram reavaliados 14 dos 31 pacientes (45%) que estão descritos na tabela 6. A mediana da idade da reavaliação foi de 6,93 anos (variação = 0,58 - 12,16). A idade óssea variou de 2,0 até 12 anos (mediana = 6,75) e não foi estatisticamente diferente da idade cronológica ($p = 0,83$). A mediana do escore Z do peso foi de 0,00 (variação = -1,44 a 2,99); sendo que os pacientes N18, N20 e N42 estavam com IMC acima do 95.^o percentil, para o sexo e a idade (IMC de 27,6; 21,5 e 32,8, respectivamente). A mediana do escore Z da estatura foi de 0,22 (variação = -1,75 a 1,93). Os valores de TSH (mediana de 1,95; variando de 0,54 até 3,90) e de T₄ (mediana de 9,40; variando de 6,65 até 11,00) eram normais (tabelas 6 e 7).

A pesquisa dos anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina foi negativa em todos os pacientes.

A avaliação do DNPM pelo do teste CAT/CLAMs dos pacientes N22 e N37, mostrou valores de 88 e 103, respectivamente (tabela 6). A média \pm DP do QI em 10 foi de $85,40 \pm 8,89$. Os valores de QI foram limítrofes em 2 pacientes (N27 = 72 e N43 = 78); 5 pacientes (N20, N24, N33, N36 e N41) apresentaram valores na média

inferior (84, 81, 80, 85 e 85, respectivamente); e 3 pacientes (N17, N18 e N25) com valores médios de QI (92, 102 e 94). O paciente N42 apresenta retardo mental sem etiologia definida, com tomografia computadorizada de crânio evidenciando proeminência de ventrículos laterais e faz acompanhamento especializado no serviço de Neurologia Pediátrica (tabela 6).

TABELA 6 - IDADE DA REAVIAÇÃO (ANOS DECIMAIS), DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCOLARIDADE, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVIAÇÃO (mU/L), T₄ REAVIAÇÃO (µg/dL) OU T₄L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G1B

N	IDADE	DNPM CAT/CLAMS	QI	ESCO- LARIDADE	ESCORE Z PESO	ESCORE Z ESTATURA	IDADE ÓSSEA	TSH REAV.	T ₄ REAV.
16 ⁽¹⁾									
17	6,7		103	1 série	-0,62	0,22	6,75	2,82	7,81
18	7,9		92	2 série	2,99	1,93	11	3,44	11,00
19 ⁽¹⁾									
20	6,5		84	Jardim III	2,49	1,69	7	2,36	8,76
21 ⁽¹⁾									
22	2,33	88			-0,30	0,13	2	1,85	8,61
23 ⁽¹⁾									
24	5,5		81	Jardim III	0,72	0,81	5	1,14	6,65
25	6,25		94	Jardim III	1,35	-0,22	5	1,64	9,9
26 ⁽¹⁾									
27	11,75		72	6 série	-0,81	-0,09	11	0,95	7,96
28	7 m/ 0,58 anos	NR		DPM: adequado	-0,70	0,44		3,90	8,40
29 ⁽¹⁾									
30 ⁽¹⁾									
31 ⁽¹⁾									
32 ⁽¹⁾									
33	7,16		80	1 série	0,35	0,12	6,5	1,74	8,89
34 ⁽¹⁾									
35 ⁽¹⁾									
36	12,16		85	6 série	0,27	0,45	12	3,65	10,4
37	1	103			-0,54	0,22		0,54	T ₄ L: 1,31
38 ⁽¹⁾									
39 ⁽¹⁾									
40 ⁽¹⁾									
41	7,5		85	1 série	-0,27	-0,10		3,16	10,5
42	10		NR	Escola especial	2,90	1,45	12	2,05	9,58
43	9,16		78	3 série	-1,44	-1,75	6	1,06	9,86
44 ⁽¹⁾									
45 ⁽¹⁾									
46 ⁽¹⁾									

(1) Pacientes que não compareceram à reconvocação.

TABELA 7 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES DO G1B: IDADE, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T₄ REAVALIAÇÃO (μ g/dL)

	IDADE	QI	ESCORE Z PESO	ESCORE Z ESTATURA	IDADE ÓSSEA	TSH REAV.	T ₄ REAV.
Média	6,74	85,40	0,45	0,37	7,65	2,16	9,17
DP	3,56	8,89	1,44	0,91	3,33	1,08	1,22
Mediana	6,93	84,50	0,00	0,22	6,75	1,95	9,40
Mínimo	0,58	72,00	-1,44	-1,75	2,00	0,54	6,65
Máximo	12,16	103,00	2,99	1,93	12,00	3,90	11,00
Número	14	10	14	14	11	14	13

4.1.2 Grupo 2

Este grupo foi constituído de 13 pacientes (7 do sexo masculino) com uma relação M:F de 1,1:1 (tabelas 8 e 9). Nove pacientes não tiveram a etiologia definida para a ETTSH; em 1 paciente (N47) a mãe fez uso de xarope de iodo durante a gestação; 1 paciente (N52) teve história materna de uso de DAT na gestação (PTU); 1 era prematuro (N58) e em 1 paciente (N59) a mãe apresentava hipotireoidismo (tabela 10). Todos os pacientes de termo nasceram com peso adequado (mediana = 3,450g), com exceção dos pacientes N53, que nasceu pequeno para a idade gestacional (idade gestacional de 38 semanas, peso de 1,820g) e N58, que nasceu grande para a idade gestacional (idade gestacional de 35 semanas, peso de 3,750g).

O TSH da triagem variou de 24,00 a 203,87 (mediana = 50,00). Na primeira consulta, o TSH variou de 10,74 a 172,00 (mediana = 17,68), e o T₄ de 6,56 a 15,25 (mediana = 8,61). Os últimos valores de TSH (mediana = 2,34; variação: 0,81 - 5,80) e de T₄ (mediana = 9,83; variação: 8,15 - 10,64) eram normais. Tireóide tóxica foi observada em 6 pacientes que fizeram a cintilografia de tireóide com variados níveis de captação de radioiodo (tabela 8).

Dois pacientes (N47 e N50) foram tratados por um período menor do que 2 dias pela suspeita de hipertireotropinemia transitória: N47, feminina, cuja mãe tinha história de uso de xarope de iodo na gestação e N50, feminina, que consultou tardiamente, com 1 ano e 4 meses tinha cintilografia de tireóide normal e PFT normais na evolução.

O tratamento com $l\text{-T}_4$ ($12,63 \pm 2,33\mu\text{g/kg/dia}$) dos outros 11 pacientes iniciou-se na primeira consulta. A mediana da idade da primeira consulta foi de 25 dias (variação = 13 a 70).

A paciente N50 consultou pela primeira vez com 1,33 anos e foi excluída da análise estatística referente à idade da primeira consulta. A mediana do TTO dos 11 pacientes foi de 7 meses (variação = 1 mês até 3,58 anos). A mediana do TA foi de 24 meses (variação = 4 meses a 9,5 anos) (tabelas 8 e 9).

A dosagem do TRAb foi feita em apenas 2 pacientes (N51 e N53) e era normal. Três mães que realizaram dosagens de TSH e T_4 na ocasião da primeira consulta de seus filhos, apresentaram valores normais, com exceção da mãe do paciente N59, cujos valores de TSH e T_4 eram 92,30 e 10,6, respectivamente. Esta mãe foi encaminhada para consulta com endocrinologista (tabela 10). Na evolução o paciente N59 apresentou crescimento e DNPM normais.

TABELA 8 - SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES), CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE E ÚLTIMO TSH, T₄ OU T₄L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G2

N.	SEXO	TSH TRIAGEM	IDADE PRIMEIRA CONSULTA	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses/ anos)	TA (meses/anos)	CINTILOGRAFIA/ CAPTAÇÃO ¹³¹ I (24H)	TSH CINT.	T ₄ CINT.	ÚLTIMO TSH (RETROSPECTIVO)	ÚLTIMO T ₄ (RETROSPECTIVO)
47	F	50,00	70	10,74	6,56	Não tratou	Não tratou	24m	NR	NR	NR	0,81	9,40
48	M	54,30	13	10,79	12,35	11,54	9m	21m	NR	NR	NR	1,94	T ₄ L: 1,31
49	F	68,1	23	11,07	10,52	13,51	7m	22m	NR	NR	NR	5,05	10,52
50	F	50	1,33 anos	11,90	7,87	Não tratou	Não tratou	35m/ 2,9a	TT/ 18,50%	2,01	9,76	5,8	9,90
51	F	50	27	15,59	7,28	15,15	1m	15m	TT/ 8,80%	5,26	10,35	4,5	10,20
52	M	69,50	17	16,50	12,20	10,37	1m	4m	NR	NR	NR	2,8	8,46
53	M	24,00	45	17,68	6,72	17,50	6m	115m/ 9,6a	TT/ 16,00%	4,97	8,58	3,52	T ₄ L: 1,27
54	M	45,20	53	19,74	9,73	9,01	6m	22m	NR	NR	NR	2,1	8,15
55	M	31,8	21	22,9	8,42	11,11	17m	41m/ 3,4a	NR	NR	NR	2,34	T ₄ L: 1,40
56	F	110,70	17	34,00	15,25	11,87	6m	12m	NR	NR	NR	2,25	10,64
57	M	33,10	37	41,96	10,34	12,66	36m/ 3a	52m/ 4,33a	TT/ 11,80%	2,04	8,5	2,04	8,50
58	M	50	31	104,75	8,60	13,74	43m/ 3,58a	53m/ 4,42a	TT/ 14,40%	5,22	9,26	5,22	9,76
59	F	203,87	15	172	8,61	12,50	32m/ 2,67a	45m/ 3,75a	TT/ 12,70%	2,53	12,5	2,09	10,00

TABELA 9 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄(μ g/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄(μ g/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS TSH E T₄ DOS PACIENTES DO G2

	TSH NEO	IDADE (dias)	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses)	TA (meses)	ÚLTIMO TSH	ÚLTIMO T ₄
Média	64,66	30,75	37,66	9,57	12,63	14,91	35,08	3,11	9,55
DP	47,09	17,55	47,67	2,53	2,33	15,01	28,79	1,55	0,89
Mediana	50,00	25,00	17,68	8,61	12,50	7,00	24,00	2,34	9,83
Mínimo	24,00	13,00	10,74	6,56	9,01	1,00	4,00	0,81	8,15
Máximo	203,87	70,00	172,00	15,25	17,50	43,00	115,00	5,80	10,64
N	13	12	13	13	11	11	13	13	10

TABELA 10 - ETIOLOGIA, DADOS LABORATORIAIS DO TRAB (U/L) DA CRIANÇA E DA MÃE E PFT MATERNA DOS PACIENTES DO G2

N	ETIOLOGIA	TRAB (CRIANÇA)	EXAMES MATERNOS			
			TSH	T ₄	TRAB	PFT
47	Xarope de Iodo	NR	NR	NR	NR	NR
48	Não definida	NR	1,28	T ₄ L: 1,28	NR	NR
49	Não definida	NR	NR	NR	NR	NR
50	Não definida	NR	NR	NR	NR	NR
51	Não definida	7,9	NR	NR	NR	NR
52	DAT	NR	NR	NR	NR	NR
53	Não definida	7,1	NR	NR	NR	NR
54	Não definida	NR	NR	NR	NR	NR
55	Não definida	NR	1,31	10,5	NR	NR
56	Não definida	NR	NR	NR	NR	NR
57	Não definida	NR	NR	NR	NR	NR
58	Prematuridade	NR	NR	NR	NR	NR
59	Mãe com hipotireoidismo	NR	92,3	10,6	NR	NR

A variação dos níveis de TSH e de T_4 desde a primeira consulta até os 5 anos estão representados nos gráficos 3, 4 e nas tabelas A.2.3 e A.2.4 (Apêndice 2) (valores iniciais até os 8 anos de idade). O paciente N53 apresentou hipertireotropinemia persistente até os 8 anos de idade.

GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) INICIAL ATÉ OS 5 ANOS DOS PACIENTES DO G2

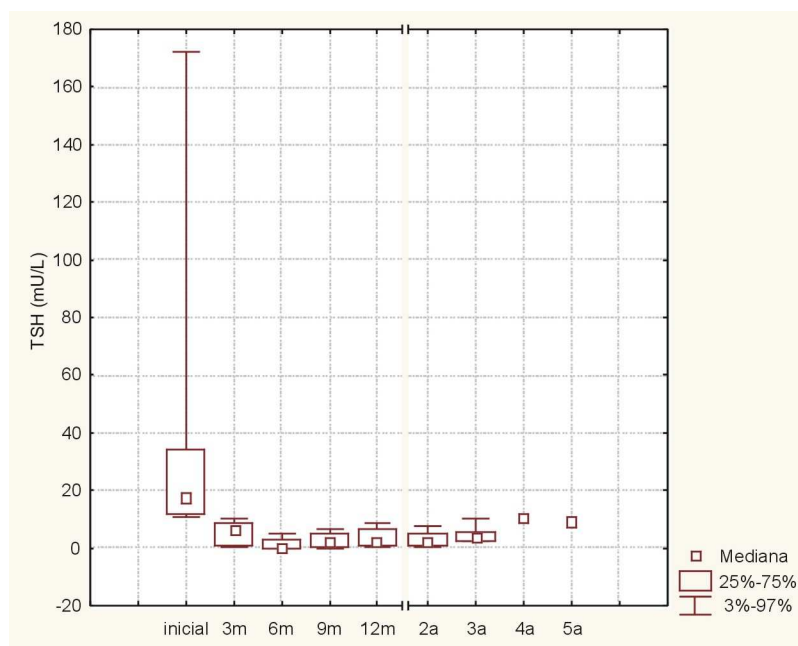
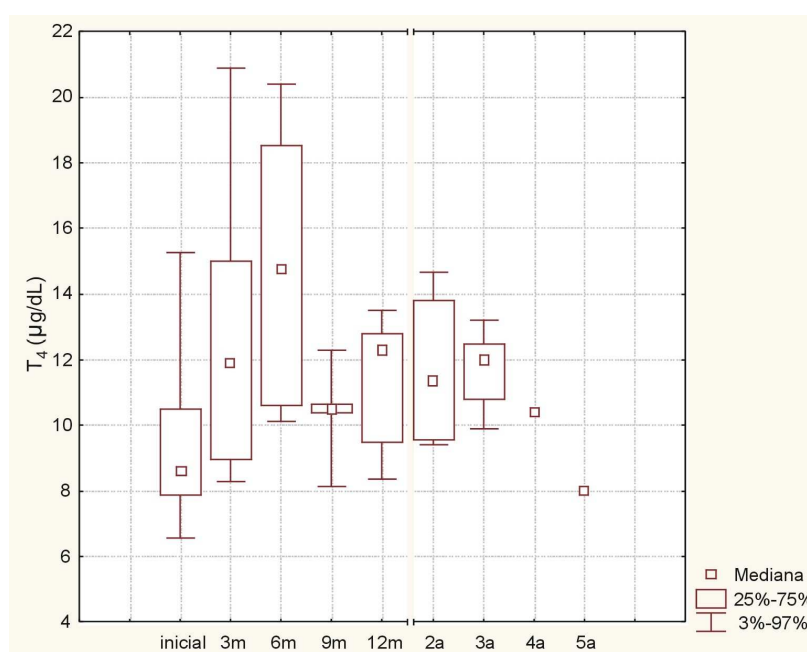
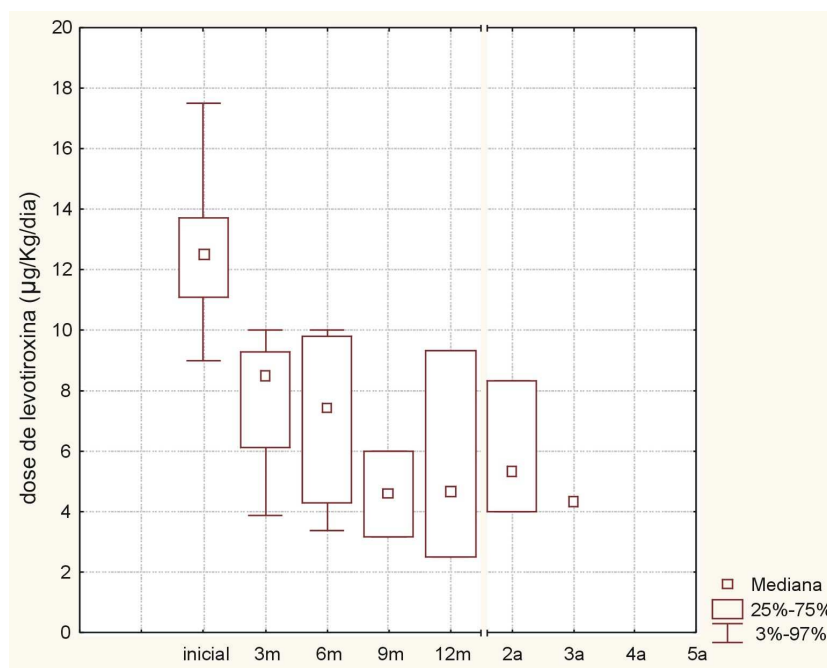


GRÁFICO 4 - VARIAÇÃO DO T_4 ($\mu\text{g/dL}$) INICIAL ATÉ OS 5 ANOS DOS PACIENTES DO G2



No gráfico 5 observa-se a variação da dose da $L-T_4$ desde a dose inicial, com 1 mês até 24 meses. Não foi encontrada correlação entre as doses de $L-T_4$ nas diferentes idades e os valores de TSH e T_4 ($r < 0,40$).

GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DA DOSE DA $L-T_4$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) DOS PACIENTES DO G2



4.1.2.1 Reavaliação do Grupo 2

No G2, 61,5% (8/13) dos pacientes foram reavaliados (tabela 11). A mediana da idade da reavaliação foi de 8,75 anos (variação = 2,25 - 12,25), a idade óssea variou entre 3,00 e 15,00 anos (mediana = 9,25) e não foi significativamente diferente da idade cronológica ($p = 0,23$). A mediana do escore Z do peso foi de 0,26 (variação = -0,85 a 2,45) e do escore Z da estatura de 0,12 (variação = -0,99 a 1,99). Os pacientes N58 e N59 estavam obesos (IMC = 26,7 e 19, respectivamente, superior ao 95.^oP para a idade e o sexo). Os valores de TSH (mediana de 2,62; variação = 1,44 - 4,17) e de T_4 (mediana de 8,65; variação = 5,52 - 10,00) da reavaliação foram normais, com exceção do paciente N52 (tabelas 11 e 12).

O paciente N52, masculino, reavaliado com 8,5 anos, apresentou TSH da reavaliação de 4,17mU/L; T₄ de 5,52µg/dL, T₄L de 1,04ng/dL, anticorpo antitireoperoxidase de 57,3UI/mL e anticorpo antitireoglobulina de 88,1UI/mL e não apresentava sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo no momento da reavaliação, e continua em acompanhamento. Sua mãe é portadora de DG, em uso de PTU. A pesquisa de anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina foi negativa para os demais pacientes.

O paciente N53, masculino, nasceu com 38 semanas de idade gestacional e peso de nascimento de 1,820g; apresentou hipertireotropinemia discreta (TSH entre 7,25 até 10,4mU/L) até os 8 anos de idade, sempre com T₄ normal, tendo recebido tratamento até os 6 meses de idade (tabela A.2.3 – Apêndice 2). O teste do TRH (0, 30 e 60 minutos) mostrou os seguintes valores de TSH: 4,9, 33,9, 23,0mU/L, com valor de T₄L de 0,97ng/dL. Amostra de sangue para análise de DNA do paciente foi obtido com o consentimento dos pais para estudo de possível síndrome de resistência ao TSH (resultado ainda não disponível). Quando ele foi reavaliado, aos 10 anos de idade, apresentou PFT, escolaridade e crescimento normais.

A avaliação do DNPM (teste CAT/CLAMS) dos pacientes N48, N55 e N59 foi normal (96,5; 86 e 103, respectivamente). Os pacientes N50 e N51 apresentaram valores de QI, de 73 (limítrofe) e 89 (média inferior), respectivamente. O paciente N58 foi prematuro, filho de mãe com diabetes gestacional e apresentou hipoglicemia e miocardiopatia no período neonatal. Atualmente tem déficit de atenção e hiperatividade (faz acompanhamento especializado no serviço de Neurologia Pediátrica); e também está obeso, sendo mantido em acompanhamento na UEP (tabela 11).

TABELA 11 - IDADE DA REAVALIAÇÃO, DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCOLARIDADE, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL) OU T₄L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G2

N	IDADE	DNPM CAT/CLAMS	QI	ESCO-LARIDADE	ESCORE Z PESO	ESCORE Z ESTATURA	IDADE ÓSSEA	TSH REAV.	T ₄ REAV.
47 ⁽¹⁾									
48	2,25	96,5			-0,85	-0,99	3	2,27	9,95
49 ⁽¹⁾									
50	12,25		73	4 série	1,30	0,61	15	1,44	7,62
51	10		89	4 série	0,20	1,99	11	3,7	7,6
52	8,5		NR	3 série	-0,20	-0,77	8,5	4,17	5,52
53	10,1		NR	4 série	-0,49	-0,56	9,5	3,52	T ₄ L: 1,27
54 ⁽¹⁾									
55	3,7	86			0,31	-0,38		2,34	T ₄ L: 1,4
56 ⁽¹⁾									
57 ⁽¹⁾									
58	9		NR	classe especial - DAH	2,45	0,78	9	2,9	9,68
59	3,8	103			1,75	0,72		2,09	10

(1) Pacientes que não compareceram à reconvocação.

TABELA 12 - VALORES DE MÉDIA ± DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES DO G2: IDADE, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL)

	IDADE	QI	SCORE Z PESO	ESCORE Z ESTATURA	IDADE ÓSSEA	TSH REAV.	T ₄ REAV.
Média	7,45	81,00	0,56	0,18	9,33	2,80	8,40
DP	3,67	11,31	1,16	1,02	3,89	0,93	1,80
Mediana	8,75	81,00	0,26	0,12	9,25	2,62	8,65
Mínimo	2,25	73,00	-0,85	-0,99	3,00	1,44	5,52
Máximo	12,25	89,00	2,45	1,99	15,00	4,17	10,00
Número	8	2	8	8	6	8	6

4.1.3 Grupo 3

Este grupo foi constituído de 28 pacientes (17 do sexo feminino) com uma relação F:M de 1,5:1 (tabelas 13 e 14). Os pacientes do G3 apresentavam tanto o TSH como o T₄ da primeira consulta alterados. Somente 4 pacientes tiveram diagnóstico etiológico provável de HCT: 2 devido ao uso de xarope de iodo (N61 e N62) e 2 devido ao uso de AMD (N66 e N70) pela mãe na gestação (tabela 15).

A mediana da idade, na primeira consulta, foi de 26,00 dias (variação = 13,00 - 59,00). Todos os pacientes foram tratados com $l-T_4$ ($11,42 \pm 1,81 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) desde a primeira consulta. A mediana do TTO foi de 36,5 meses (variação = 5 meses - 6 anos). A mediana do TA foi de 49 meses (variação = 16 meses - 7,5 anos), sendo que alguns pacientes ainda estão em acompanhamento. O TSH da triagem variou de 19,32 a 231,50 (mediana = 68,04). Na primeira consulta, o TSH apresentou uma variação de 19,02 a 592,00 (mediana = 116,50) e o T_4 de 0,24 a 6,33 (mediana = 2,66) (tabelas 13 e 14). Todos estes pacientes nasceram a termo, com mediana do peso de nascimento de 3.260g (mínimo de 2.150g - paciente N65 e máximo de 4.000g - paciente N87). Com exceção da paciente N65, todos os demais nasceram com peso adequado para a idade gestacional.

Após, pelo menos, 1 mês da suspensão da $l-T_4$, os valores de TSH (mediana = 2,59, variação = 0,29 a 5,70) e T_4 (mediana = 9,85, variação = 6,84 - 15,20) foram normais (tabelas 13 e 14). Vinte e quatro pacientes fizeram cintilografia de tireóide e apresentaram resultados normais, com diferentes níveis de captação. Quatro pacientes não realizaram este exame (N61, N66, N70 e N84); e 3 porque a ETTSH foi relacionada ao uso de xarope de iodo (N61), ou AMD (N66 e N70) durante a gestação (tabelas 13 e 14).

Os pacientes N78 e N86 são irmãos e têm um irmão falecido, com 20 meses de idade, por desidratação que também apresentava HC.

O TRAb foi mensurado em 7 pacientes, sendo normal em 1 (N73) e alterado em 6 (N74, N76, N79, N81, N82 e N83). Dezenove mães realizaram dosagens de TSH e T_4 na ocasião da primeira consulta e apresentaram exames normais. Quatro mães fizeram a dosagem do TRAb, sendo normal em todas, inclusive nas mães dos pacientes N81 e N82, que tiveram TRAb um pouco elevado (tabela 15).

TABELA 13 - SEXO, TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (µg/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (µg/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES), ÚLTIMO TSH, T₄ OU T₄L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G3

N.	SEXO	TSH TRIAGEM	IDADE	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses/anos)	TA (meses)	CINTILOGRAFIA/ CAPTAÇÃO ¹³¹ I (24h)	TSH CINT.	T ₄ CINT.	ÚLTIMO TSH (RETROSPECTIVO)	ÚLTIMO T ₄ (RETROSPECTIVO)
60	M	38,18	58	19,2	6,01	10,05	48m/ 4a	66m/ 5,5a	TT/ 16,40%	6,84	9,97	2,38	9,29
61	M	107,19	19	32,7	6,29	9,19	16	33m/ 2,75a	NR	NR	NR	2,8	T ₄ L: 1,58
62	M	38,4	42	38,7	6,16	9,75	34m/ 2,83a	61m/ 5,08a	TT/ 7,90%	4,82	7,15	2,72	9,7
63	F	53,10	32	45,05	5,57	15,24	13m	36m/ 3,00a	TT/ 11,00%	2,00	8,23	1,73	7,23
64	M	46,40	59	61,70	5,77	10,94	45m/ 3,75a	50m/ 4,16a	TT/ 30,00%	2,52	8,35	3,88	7,16
65	F	23,80	47	71,94	1,49	15,15	40m/ 3,33a	60m/ 5,00a	TT/21,50%	5,78	16,1	2,72	15,2
66	F	134	13	75	1,00	11,33	10m	16m	NR	NR	NR	2,42	T ₄ L: 1,39
67	F	>50	29	78,50	3,47	14,29	42m/ 3,50a	55m/ 4,58a	TT/ 20,90%	2,1	10,5	1,91	10,7
68	F	99,90	26	81,28	0,28	11,44	40m/ 3,33a	50m/ 4,16a	TT/ 26,40%	2,3	7,72	1,9	6,84
69	M	23	50	86,34	6	8,62	33m/ 2,75a	46m/ 3,83a	TT/ 11,00%	7,2	8,9	3,47	8,5
70	F	78,20	14	94,00	0,24	12,50	16m	20m	NR	NR	NR	1,53	10,6
71	F	> 50	21	99,60	3,07	14,01	56m/ 4,66a	64m/ 5,33a	TT/ 12,00%	3,86	13,1	1,3	12,2
72	F	89,20	33	109,45	2,50	10,42	72m/ 6,00a	90m/ 7,5a	TT/ 34,00%	4,45	10,5	3,02	T ₄ L: 1,03
73	F	41	46	116	6,33	9,43	33m/ 2,75a	60m/ 5a	TT/ 21,50%	6,52	12,2	2,76	12,1
74	F	73,00	22	117,00	3,39	9,04	39m/ 3,25	48m/ 4,00a	TT/ 17,00%	1,23	T ₄ L: 1,18	2,13	T ₄ L: 1,54
75	F	71,30	18	173,00	2,81	13,70	36m/ 3,00a	em acompa- nhamento	TT/ 18,50%	3,5	9,09	3,5	9,09
76	M	64,78	36	180,00	3,99	9,54	57m/ 4,75a	64m/ 5,33a	TT/ 26,20%	5,2	7,42	5,7	T ₄ L: 1,72
77	F	37,60	22	205	3,26	10,42	34m/ 2,83a	45m/ 3,75a	TT/ 9,50%	5,17	10,6	3,49	7,46
78	M	158,00	18	272,00	4,54	10,30	40m/ 3,33a	em acompa- nhamento	TT/ 12,60%	2,11	13,1	2,66	T ₄ L: 1,55
79	F	34,50	30	312,00	1,05	11,36	50m/ 4,16a	63m/ 5,25a	TT/ 3,70%	4,35	T ₄ L: 1,14	5,4	T ₄ L: 1,58
80	F	19,32	26	312,00	0,87	11,36	37m/ 3,08a	em acompa- nhamento	TT/ 16,20%	1,41	T ₄ L: 1,53	2,53	10,3
81	F	87,90	16	334,00	2,23	11,57	40m/ 3,33a	48m/ 4a	TT/ 19,30%	1,91	9,56	1,6	8,6
82	M	35,20	31	369,00	1,68	10,99	34m/ 2,83a	43m/ 3,58a	TT/ 20,60%	3,18	T ₄ L: 1,22	2,17	T ₄ L: 1,32
83	M	127,00	21	370,00	2,18	11,82	36m/ 3,00a	42m/ 3,59a	TT/ 26,80%	3,1	8,1	4,32	9,3
84	F	98,63	15	392,00	1,50	12,93	5m	27m/ 2,25a	NR	NR	NR	0,29	11,54
85	M	231,50	13	485,00	0,58	12,44	28m/ 2,33a	35m/ 2,91a	TT/ 11,20%	1,86	T ₄ L: 1,83	1,3	10,5
86	F	164,70	29	572,00	0,25	11,36	38m/ 3,16a	50m/ 4,16a	TT/ 14,20%	3,99	T ₄ L: 1,48	1,97	T ₄ L: 1,44
87	M	94,10	23	592,00	0,88	10,56	30m/ 2,50a	40m/ 3,33a	TT/ 10,50%	3,01	10,2	4,51	10

TABELA 14 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH DA TRIAGEM (mU/L), IDADE CRONOLÓGICA (DIAS) NA PRIMEIRA CONSULTA, TSH E T₄ (μ g/dL) INICIAIS, DOSE INICIAL DA L-T₄ (μ g/kg/dia), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS TSH E T₄ DOS PACIENTES DO G3

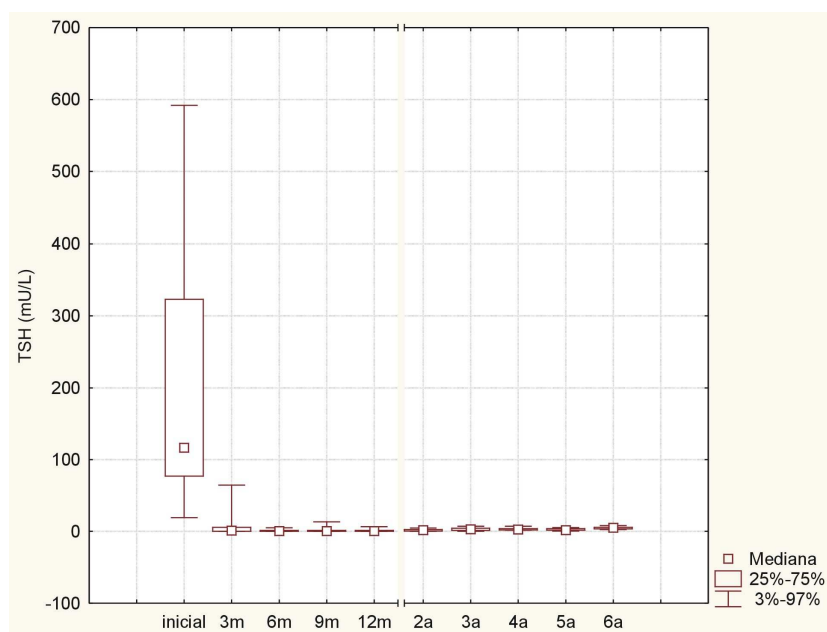
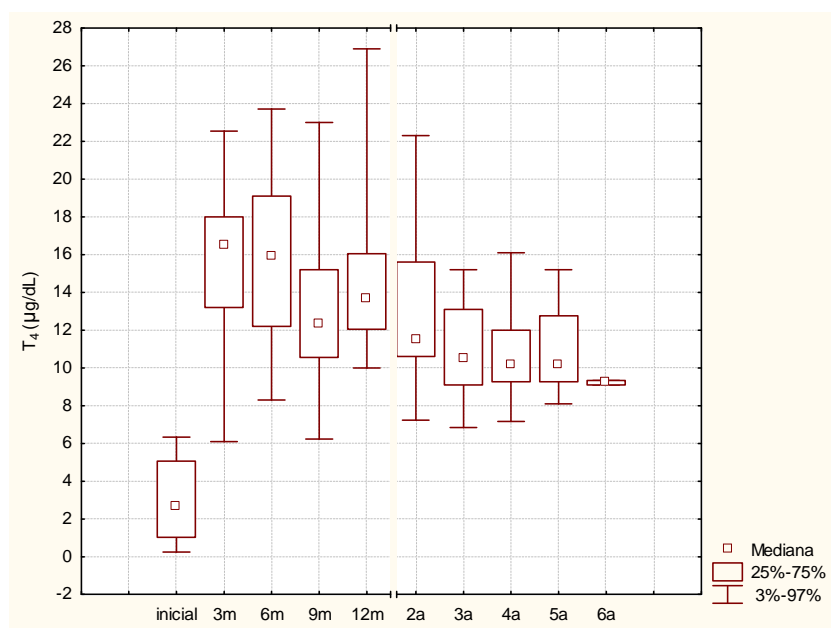
	TSH NEO	IDADE (dias)	TSH INICIAL	T ₄ INICIAL	DOSE INICIAL DE L-T ₄	TTO (meses)	TA (meses)	ÚLTIMO TSH	ÚLTIMO T ₄
Média	77,50	28,89	203,37	2,98	11,42	35,79	48,48	2,69	9,78
DP	50,17	13,29	168,19	2,12	1,81	14,61	16,15	1,36	2,23
Mediana	68,04	26,00	116,50	2,66	11,35	36,50	49,00	2,59	9,85
Mínimo	19,32	13,00	19,20	0,24	8,62	5,00	16,00	0,29	6,84
Máximo	231,50	59,00	592,00	6,33	15,24	72,00	90,00	5,70	15,20
Número	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28	19

TABELA 15 - ETIOLOGIA, DADOS LABORATORIAIS DO TRAB (U/L) DA CRIANÇA E DA MÃE E PFT MATERNA DOS PACIENTES DO G3

N	ETIOLOGIA	TRAB (CRIANÇA)	EXAMES MATERNOS		
			TSH T ₄ TRAB		
60	Não definida	NR	NR	NR	NR
61	Xarope de lodo	NR	2,84	6,84	NR
62	Xarope de lodo	NR	NR	NR	NR
63	Não definida	NR	NR	NR	NR
64	Não definida	NR	3,36	10,1	NR
65	Não definida	NR	NR	NR	NR
66	AMD na gestação	NR	0,58	12,8	NR
67	Não definida	NR	NR	NR	NR
68	Não definida	NR	4,46	12,4	NR
69	Não definida	NR	NR	NR	NR
70	AMD na gestação	NR	NR	NR	NR
71	Não definida	NR	1,91	8,4	NR
72	Não definida	NR	2,93	T ₄ L: 1,05	8,4
73	Não definida	8,5	NR	NR	NR
74	Não definida	10,0	0,69	10,3	NR
75	Não definida	NR	2,32	9,17	7,2
76	Não definida	11,4	1,4	10,3	NR
77	Não definida	NR	0,51	11,8	NR
78	Não definida	NR	1,38	9,28	NR
79	Não definida	12,5	2,2	9,5	NR
80	Não definida	NR	1,5	8,6	NR
81	Não definida	12,1	1,07	11,7	6,8
82	Não definida	15,9	1,6	7,8	6,1
83	Não definida	15,2	2,21	8,4	NR
84	Não definida	NR	0,94	10,5	NR
85	Não definida	NR	2,1	8,8	NR
86	Não definida	NR	1,38	9,28	NR
87	Não definida	NR	NR	NR	NR

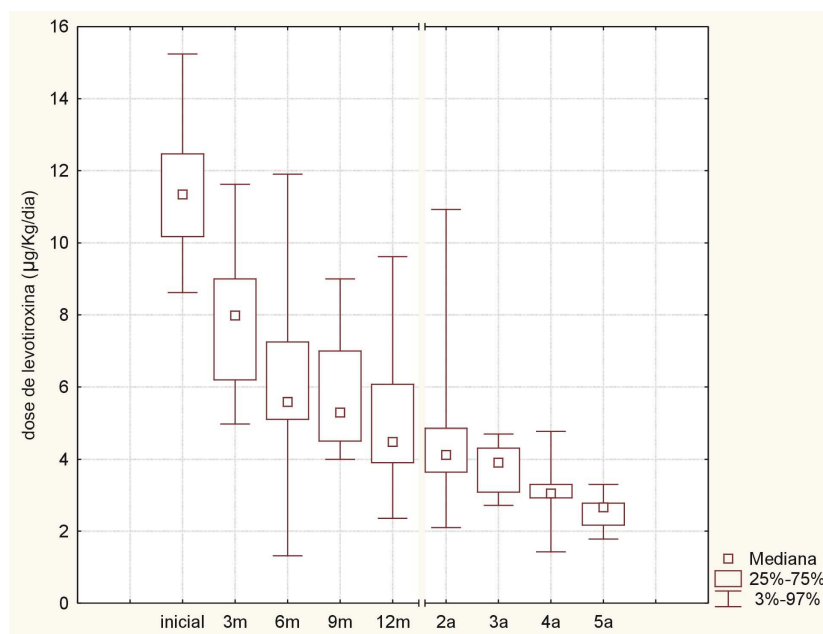
A variação dos valores de TSH e de T₄ desde a primeira consulta até os 6 anos estão representados nos gráficos 6 e 7 e nas tabelas A.2.5 e A.2.6 (Apêndice 2). Aos 3 meses, 9 pacientes apresentavam TSH suprimido e 2 pacientes ainda apresentavam valores de TSH > 10mU/L.

GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) INICIAL ATÉ OS 6 ANOS DOS PACIENTES DO G3

GRÁFICO 7 - VARIAÇÃO DO T₄ (µg/dL) INICIAL ATÉ OS 6 ANOS DOS PACIENTES DO G3

No gráfico 8, observamos a variação da dose da $L-T_4$ desde a dose inicial, até os 5 anos de idade. Não foi encontrada correlação entre as doses de $L-T_4$ nas diferentes idades e os valores de TSH e T_4 ($r < 0,40$).

GRÁFICO 8 - VARIAÇÃO DA DOSE DA $L-T_4$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) DOS PACIENTES DO G3



4.1.3.1 Reavaliação – G3

No G3, 19 de 28 (67,85%) dos pacientes foram reavaliados (tabela 16). A mediana da idade da reavaliação foi de 5,70 anos (variação = 2,90 - 10,90), a idade óssea variou de 4,00 a 12,00 anos (mediana = 7,00) e não foi significativamente diferente da idade cronológica ($p = 0,18$). A mediana do escore Z do peso foi de 0,24 (variação = -1,53 a 1,89) e do escore Z da estatura foi de 0,27 (variação = -0,99 a 2,05). Os valores de TSH (mediana = 3,49; variação = 0,86 - 5,40) e de T_4 (mediana = 9,73; variação = 6,22 - 10,90) foram normais em todos, com exceção de 4 pacientes que apresentaram TSH entre 5,24 e 5,40 (N71, N76, N79 e N86), todos com T_4 normal (tabelas 16 e 17) e foram mantidos em acompanhamento. As pacientes N79 e N86 realizaram teste do TRH (TSH Basal, 30' e 60'), o qual foi normal em ambas: N79 = TSH de 5,18, 26,00 e 15,00mU/L, T_4L de 1,46ng/dL e T_4 de 9,26 $\mu\text{g}/\text{dL}$ e N86 = TSH de 1,61, 20,80 e 12,40mU/L, T_4L de 1,54ng/dL e T_4 de 7,51 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

A pesquisa de anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina foi negativa para todos os pacientes deste grupo.

A avaliação do DNPM (teste CAT/CLAMS) de 5 pacientes (N64, N76, N77, N79 e N80) mostrou valores de: 84, 103, 101, 95 e 102, respectivamente. Dez pacientes tiveram QI normal, sendo encontrada uma média de $79,95 \pm 6,48$; destes, 4 pacientes (N71, N72, N78 e N81) tiveram valores limítrofes (73, 71, 73 e 74) e 6 pacientes (N60, N63, N66, N68, N75 e N87) apresentaram QI na média inferior (86, 83, 81, 86, 87,5 e 85) (tabelas 16 e 17). O paciente N82 apresentou QI de 65 (deficiência leve) e foi excluído da análise estatística referente ao QI.

TABELA 16 - IDADE DA REAVALIAÇÃO, DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCOLARIDADE, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL) OU T₄L (ng/dL) DOS PACIENTES DO G3

N	IDADE	DNPMCAT/ CLAMS	QI	ESCO- LARIDADE	ESCORE Z PESO	ESCORE Z ESTATURA	IDADE ÓSSEA	TSH REAV.	T ₄ REAV.
60	6		86	Jardim III	-0,28	0,27	5,5	1,88	9,73
61 ⁽¹⁾									
62 ⁽¹⁾									
63	10		83	3	0,84	0,38	11	2,26	6,22/ T ₄ L: 1,14
64	4,2	84			0,89	0,59		3,8	7,16
65	10,9		NR	5	-0,40	-0,41	12	3,5	8,10
66 ⁽¹⁾									
67	10		81	4	-0,57	-0,13	11	0,86	7,23
68	8,3		86	2	0,12	1,74	8	3,92	7,42
69 ⁽¹⁾									
70 ⁽¹⁾									
71	8,9		73	3	0,24	0,12	8	5,34	10,5
72	8,6		71	2	-1,53	0,37	6,5	3,64	10,2
73 ⁽¹⁾									
74 ⁽¹⁾									
75	5,2		87,5		1,58	1,22		3,66	7,42
76	5,3	103			1,89	2,05		5,21	7,42
77	3,5	101			-0,89	-0,99	3,0	3,49	7,46
78	7,5		73	1	0,98	-0,63	7	2,25	10,1
79	5,5	95			0,78	1,34		5,40	T ₄ L: 1,58
80	3,5	102			-0,95	-0,37		2,22	10,9
81	5,7		74		0,98	0,80	4	2,66	10,1
82	5,2		65	Jardim III	-0,42	-0,98	4,5	2,66	10
83 ⁽¹⁾									
84 ⁽¹⁾									
85	2,9	NR			0,49	0,29		1,3	10,5
86	3,8	NR			0,59	-0,19		5,24	T ₄ L: 1,21
87	7,2		85	1	-0,82	0,11	5,5	2,6	10,1

(1) Pacientes que não compareceram à reconvocação.

TABELA 17 - VALORES DE MÉDIA \pm DP, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES DO G3: IDADE, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, IDADE ÓSSEA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L), T₄ REAVALIAÇÃO (μ g/dL)

	IDADE	QI	ESCORE Z PESO	ESCORE Z ESTATURA	IDADE ÓSSEA	TSH REAV.	T ₄ REAV.
Média	6,43	79,95	0,19	0,29	7,55	3,26	8,86
DP	2,46	6,48	0,93	0,85	2,75	1,36	1,57
Mediana	5,70	82,00	0,24	0,27	7,00	3,49	9,73
Mínimo	2,90	71,00	-1,53	-0,99	4,00	0,86	6,22
Máximo	10,90	87,50	1,89	2,05	12,00	5,40	10,90
Número	19,00	10,00	19,00	19,00	11,00	19,00	17,00

Quatro pacientes deste grupo estão descritos separadamente, de acordo com o diagnóstico estabelecido, por merecerem um estudo mais detalhado.

4.1.3.2 ETTSH vs AMD

Paciente N66: feminina, branca, peso de nascimento = 3090g, comprimento = 48cm, 38 $\frac{1}{2}$ semanas de idade gestacional. TSH neonatal com 48 horas de vida de 134,0mU/L. A mãe recebeu AMD, 100 mg/dia, durante o último trimestre da gestação devido à taquicardia supra-ventricular. A função tireoidiana materna estava normal: TSH = 0,59mU/L; T₄ = 12,8 μ g/dL. Aos 13 dias de vida, a paciente foi referida à UEP. Apresentava peso, comprimento e perímetro cefálico normais. A frequência cardíaca (FC) na primeira consulta era de 144bpm. As dosagens séricas iniciais foram de TSH = 75mU/L; T₄L = 0,2ng/dL; e T₄ = 1,0 μ g/dL. Foi iniciada l-T₄ 11,3 μ g/kg/dia. Aos 36 dias de vida, a função tireoidiana era de TSH = 0,1mU/L e T₄ = 16,1 μ g/dL e a dose de l-T₄ foi diminuída para 4,4 μ g/kg/dia. Aos 10 meses de idade, o tratamento foi suspenso. Aleitamento materno foi realizado até 10 meses de vida. Com 16 meses de idade ela apresentava função tireoidiana normal (TSH = 2,4mU/L; T₄L = 1,4ng/dL). O crescimento (escores Z de peso e estatura = -0,3) e o desenvolvimento mental (CAT/CLAMS: 100,5) eram normais.

Paciente N70: feminina, branca, peso de nascimento = 3,450g, comprimento = 47cm, idade gestacional de 39 semanas. O TSH neonatal, com 48 horas de vida, era de 78,2mU/L. AMD, 200mg/dia, foi dada à mãe durante toda a gestação devido à arritmia cardíaca. A função tireoidiana materna estava normal: TSH =

4,5mU/L; $T_4 = 12,4\mu\text{g/dL}$. Com 14 dias de vida a paciente foi encaminhada para consulta na UEP. Apresentava FC de 150bpm, peso, comprimento e perímetro cefálico normais. O resultado da triagem neonatal foi confirmado pelas dosagens séricas: TSH = 94 mU/L; $T_4L = 0,2 \text{ ng/dL}$. Foi iniciado tratamento com $l\text{-}T_4$ na dose de $12,5\mu\text{g/kg/dia}$. Aos 51 dias de vida, os exames de função tireoidiana eram de TSH = 5,5mU/L, $T_4 = 16,7\mu\text{g/dL}$; a dose de $l\text{-}T_4$ foi diminuída para $5,8\mu\text{g/kg/dia}$. O aleitamento materno foi exclusivo até 5 meses, sendo suspenso com 1 ano de vida. Aos 16 meses de idade, o tratamento foi suspenso. A paciente recebeu alta com 22 meses de idade com testes de função tireoidiana normais (TSH = 1,53mU/L; $T_4L = 1,45\text{ng/dL}$). O crescimento (escore Z do peso = 1,62 e escore Z da estatura = 0,1) e o desenvolvimento mental (CAT/CLAMS = 87,5) eram normais.

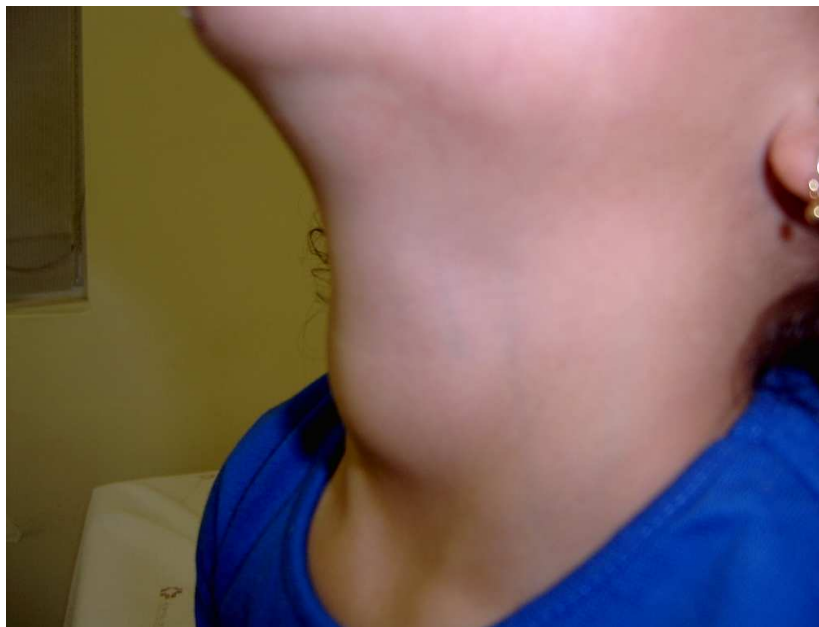
4.1.3.3 ETTSH vs captação de ^{131}I baixa

Paciente N79: feminina, branca, peso de nascimento 3,240g, idade gestacional de 40 semanas. O TSH neonatal, com 48 horas de vida, era de 34,5mU/L. Aos 30 dias de vida, a paciente foi encaminhada à UEP. Apresentava peso, comprimento e perímetro cefálico normais. As dosagens séricas iniciais foram de TSH = 312mU/L; $T_4 = 1,05\mu\text{g/dL}$. Foi iniciada $l\text{-}T_4$ $11,36 \mu\text{g/kg/dia}$. Aos 3 anos e 10 meses de idade, o tratamento foi suspenso por 4 semanas para realização de cintilografia de tireóide, a qual apresentou valores baixos de captação de ^{131}I (3,7%) nas 24 horas. Os valores da função tireoidiana sem medicação eram de TSH = 7,35 mU/L; $T_4L = 1,14\text{ng/dL}$. Apresentou relação iodo salivar/sérico = 13 (valor de referência > 20), teste de estímulo do TSH com TRH = 5,18, 26,00 e 15,00mU/L, $T_4L = 1,46\text{ng/dL}$ e $T_4 = 9,26\mu\text{g/dL}$, os anticorpos antitireoidianos eram negativos. A ecografia de tireóide mostrou tireóide tóxica e com volume normal. Os últimos valores de TSH e T_4 foram de 5,4mU/L e $1,58\mu\text{g/dL}$, respectivamente.

4.1.3.4 ETTSH vs bócio

Paciente N80: feminina, branca, peso de nascimento = 2,900g, comprimento: 48 cm, 40 semanas de idade gestacional. TSH neonatal, com 48 horas de vida, era de 19,3mU/L, e quando repetido com 15 dias de vida de 74,0mU/L. A mãe não utilizou nenhuma medicação durante a gestação. A função tireoidiana materna estava normal: TSH = 1,5mU/L; T₄ = 8,6µg/dL. Aos 23 dias de vida, a paciente foi encaminhada à UEP. Apresentava peso, comprimento e perímetro cefálico normais. As dosagens séricas iniciais foram de TSH = 312mU/L; T₄ = 0,87µg/dL. Foi iniciado l-T₄ na dose de 11,4µg/kg/dia. Aos 2 meses de vida, a função tireoidiana era de TSH = 5,6mU/L e T₄ = 12,5µg/dL. Aos 2 anos e 9 meses de idade, o tratamento foi suspenso por 4 semanas para realização de cintilografia de tireóide a qual mostrou tireóide tóxica com captação de 16,2%, e a paciente apresentava bócio (figura 4). A função tireoidiana estava normal (TSH = 3mU/L; T₄L = 1,3ng/dL e T₄ = 10,4µg/dL). A paciente foi mantida em acompanhamento a cada 2 a 3 meses. A ecografia de tireóide mostrou parênquima normal, com volume tireoidiano de 7,1cm³. A dosagem de tireoglobulina estava um pouco aumentada (141ng/mL), e a dosagem de anticorpos antitireoidianos foi negativa. O crescimento (escores Z de peso = -0,95 e estatura = -0,37) e o DNPM (CAT/CLAMS = 102) eram normais. Aos 3,5 anos de idade cronológica, a idade óssea era de 3,0 anos. Os últimos valores de TSH e T₄ foram de 2,2mU/L e 10,9µg/dL, respectivamente.

FIGURA 4 - BÓCIO DA PACIENTE N80 DO G3



4.1.4 Grupo Controle – Avaliação do QI

O grupo controle (n=43) que foi chamado de G4, constituído pelos irmãos dos pacientes com HC, sendo 25 de 43 (58,1%) crianças do sexo feminino. A mediana de idade foi de 7,40 anos, variando de 5,00 a 9,60 anos, com valor médio de QI de $85,00 \pm 14,44$, sendo 11 (25,6%) das crianças limítrofes, 17 (39,5%) com QI na média inferior, 12 (27,9%) com QI na média e 3 (7%) com QI na média superior.

4.2 ETIOLOGIA

Em 37 das 87 (42,5%) crianças com ETTSH, foi possível estabelecer a etiologia: 15 (G1A) devido à coleta precoce; 10 (5 do G1B, 1 do G2 e 4 do G3) por exposição ao excesso de iodo (xarope de iodo e AMD); 8 por uso materno de DAT na gestação (7 no G1B e 1 no G2); 3 crianças por prematuridade (2 do G1B e 1 do G2) e 1 paciente do G2, filho de mãe com hipotireoidismo (supõem-se que seja por TBII) (tabela 18).

TABELA 18 - GRUPOS vs ETIOLOGIA

ETIOLOGIA	G1 (n=46)		G2 (n=13)	G3 (n=28)	TOTAL (n=87)
	SG1A (n=15)	SG1B (n=31)			
Falso positivo	15 (100%)	-	-	-	15
Uso de DAT	-	7	1	-	8
Xarope de iodo	-	5	1	2	8
Prematuridade	-	2	1	-	3
Hipotireoidismo materno	-	-	1	-	1
Uso de AMD	-	-	-	2	2
TOTAL	15 (100%)	14 (45,2%)	4 (30,7%)	4 (14,28%)	37(42, 5%)

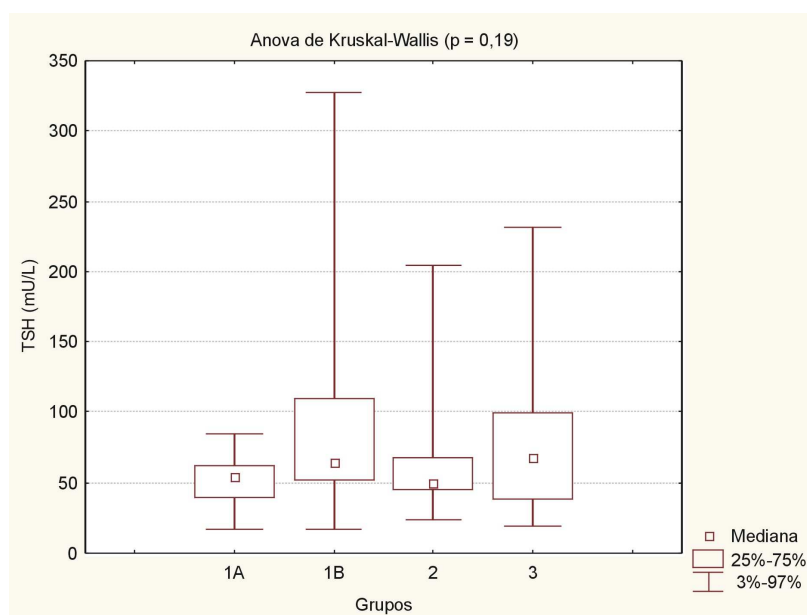
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (ESTUDO RETROSPECTIVO)

Para estas comparações foram considerados os pacientes do G1A, G1B, G2 e G3.

4.3.1 Grupos vs TSH Triagem

O TSH da triagem neonatal não foi diferente nos grupos estudados ($p = 0,19$) como se observa no gráfico 9 e na tabela 19.

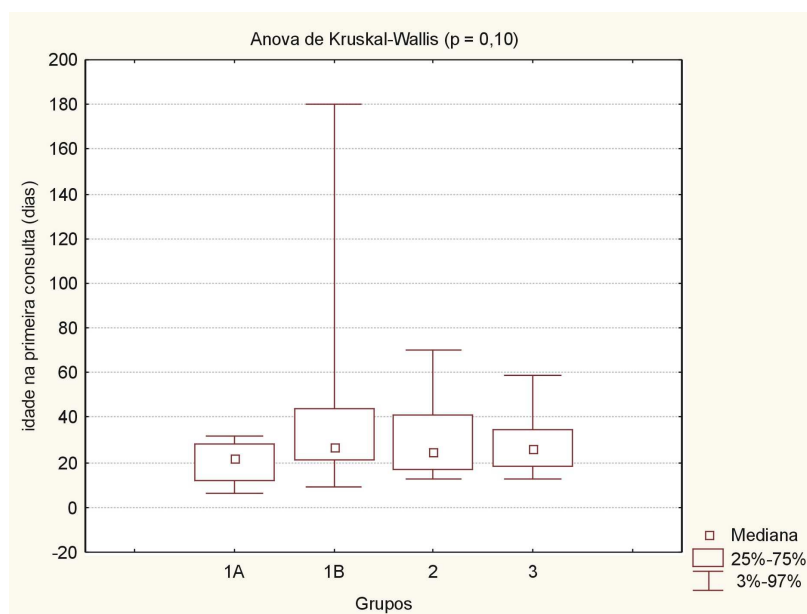
GRÁFICO 9 - VARIAÇÃO DO TSH (mU/L) DA TRIAGEM NEONATAL



4.3.2 Grupos vs Idade na Primeira Consulta

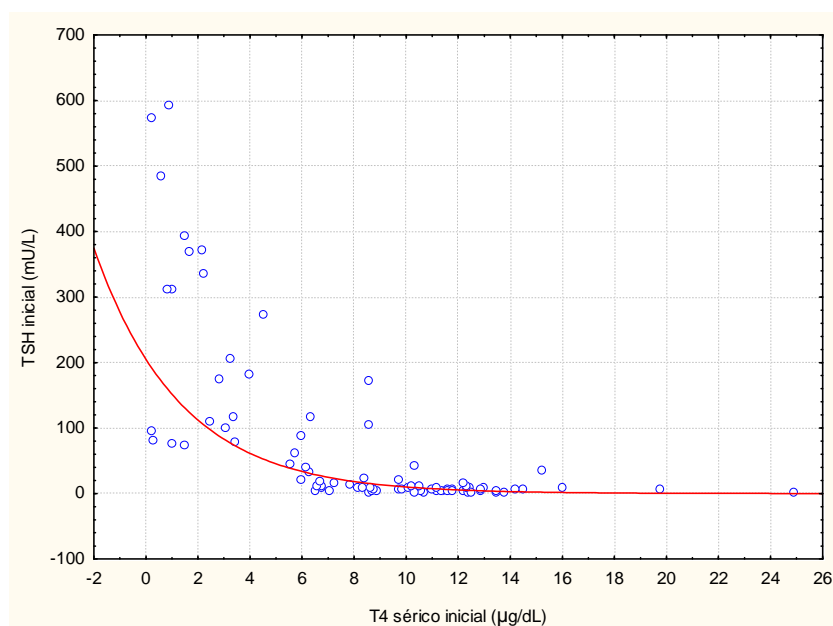
O gráfico 10 ilustra a idade na primeira consulta que foi semelhante entre os 3 grupos ($p = 0,10$) (tabela 19). A variação encontrada no G1B de 180 dias de vida na primeira consulta se deve a apenas 1 paciente que fez a triagem neonatal aos 4 meses de idade e a primeira consulta com 6 meses.

GRÁFICO 10 - VARIAÇÃO DA IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA (DIAS DE VIDA)



4.3.3 Grupos vs TSH e T₄ Inicial

O gráfico 11 mostra a correlação entre os valores de TSH com os valores de T₄ na primeira consulta, de todos os pacientes. É uma correlação inversa ($r = -0,66$), quanto menor é o valor de T₄, maior é o valor de TSH. Com valores de T₄ abaixo de um determinado ponto (em torno de 6,0 - 8,0 μ g/dL), a curva deixa de ser linear e passa a ser exponencial.

GRÁFICO 11 - CORRELAÇÃO ENTRE O TSH (mU/L) E O T₄ INICIAL (µg/dL)

O G3 foi o grupo com a disfunção tireoidiana inicial mais importante, tanto para os valores de TSH como para os de T₄ ($p < 0,001$), como se observa nos gráficos 12 e 13 e na tabela 19.

GRÁFICO 12 - VARIAÇÃO DO TSH SÉRICO INICIAL (mU/L)

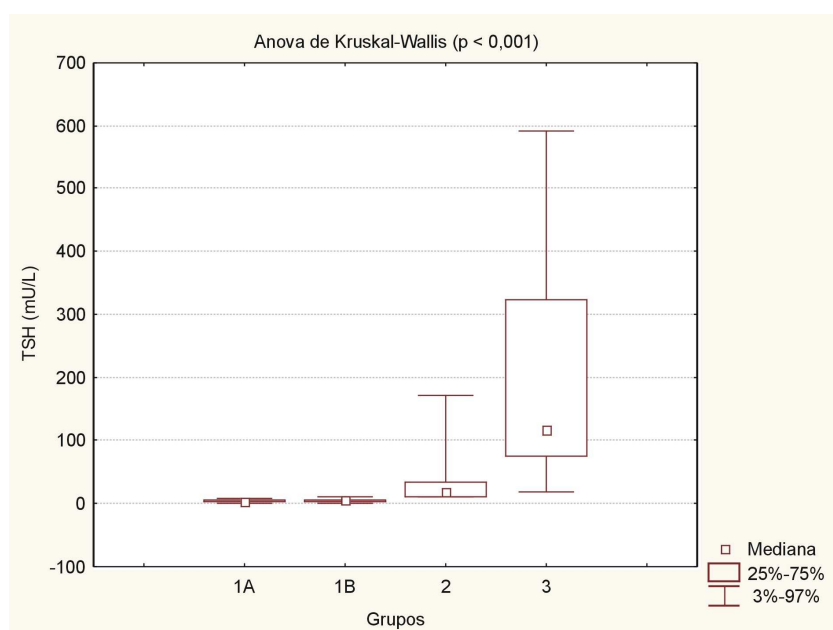
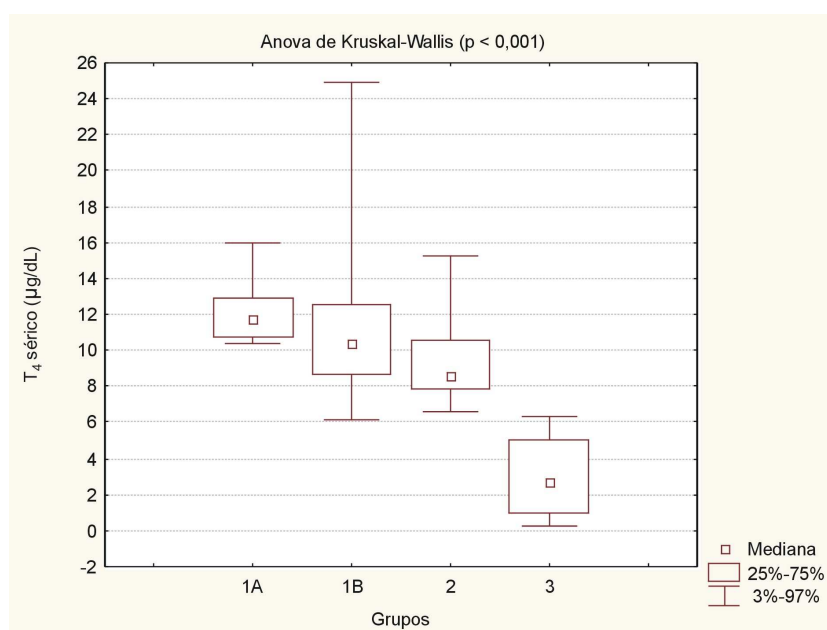


GRÁFICO 13 - VARIAÇÃO DO T₄ INICIAL (µg/dL)

4.3.4 Grupos vs TTO e TA

Os pacientes do G3 tiveram o maior TTO e TA ($p < 0,001$), sendo que alguns pacientes continuam em acompanhamento semestral. Nos outros grupos (G1B e G2), o TTO e o TA foram menores do que no G3, principalmente naqueles onde havia uma etiologia provável para a hipertireotropinemia (tabela 19).

4.3.5 Grupos vs Últimos Valores de TSH e T₄ sem Medicação (Retrospectivo)

Não se observou diferença significativa entre os grupos de acordo com os valores de TSH ($p = 0,43$) e de T₄ ($p = 0,04$) na última avaliação, embora com valores de T₄ com maior variação no G3 e (gráficos 14 e 15; tabela 19).

GRÁFICO 14 - VARIAÇÃO DO ÚLTIMO TSH (mU/L)

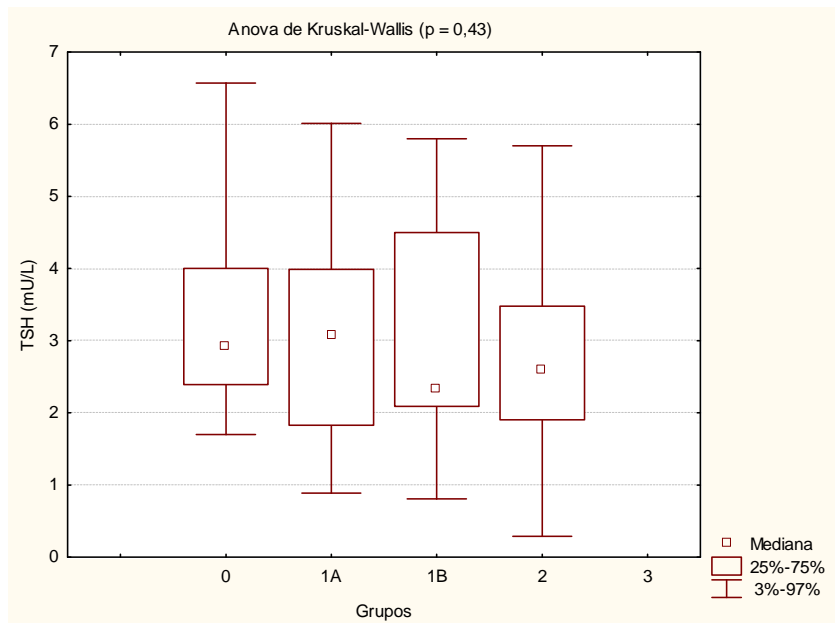
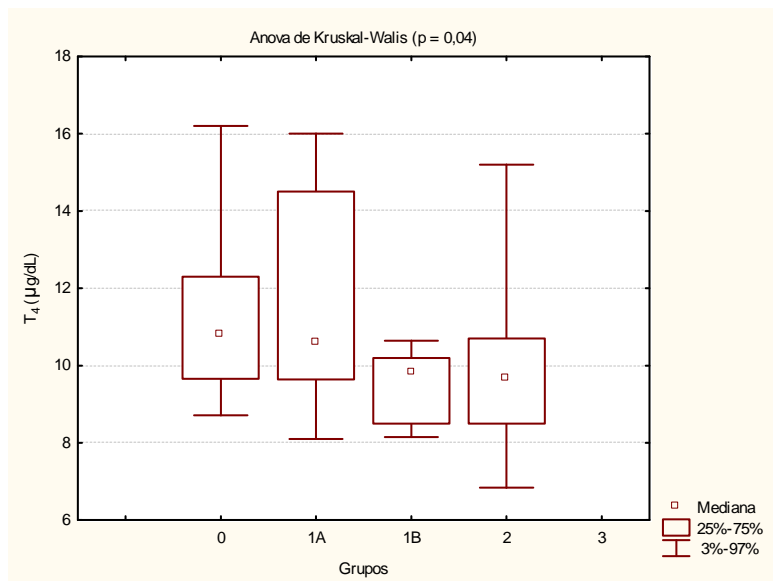
GRÁFICO 15 - VARIAÇÃO DO ÚLTIMO T₄ (µg/dL)

TABELA 19 - COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS: VALORES DE TSH NA TRIAGEM (mU/L), IDADE NA 1.ª CONSULTA (DV), VALORES INICIAIS DE TSH, T₄ (µg/dL), TTO (MESES), TA (MESES) E ÚLTIMOS VALORES DE TSH (mU/L) E T₄ (µg/dL) – ESTUDO RETROSPECTIVO

	G1A (n = 15)	G1B (n = 31)	G2 (n = 13)	G3 (n = 28)	p*
TSH triagem	54,30 (17,00-84,30)	64,10 (16,40-327,50)	50,00 (24,00-203,87)	68,04 (19,32-231,50)	0,19
Idade 1.ª consulta	22,00 (6,00-32,00)	27,00 (9,00-180,00)	25,00 (13,00-70,00)	26,00 (13,00-59,00)	0,10
TSH inicial	3,56 (0,66-9,19)	5,07 (0,60-9,85)	17,68 (10,74-172,00)	116,50 (19,20-592,00)	< 0,001
T ₄ inicial	11,70 (10,40-16,00)	10,33 (6,50-24,90)	8,61 (6,56-15,25)	2,66 (0,24-6,33)	< 0,001
TTO	1,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-4,00)	7,00 (1,00-43,00)	36,50 (5,00-72,00)	< 0,001
TA	6,00 (1,00-24,00)	9,00 (1,00-33,00)	24,00 (4,00-115,00)	49 (16,00-90,00)	< 0,001
Último TSH	2,79 (0,04-6,57)	3,07 (0,89-6,01)	2,34 (0,81-5,80)	2,59 (0,29-5,70)	0,43
Último T ₄	10,80 (8,71-16,20)	10,85 (8,10-16,00)	9,83 (8,15-10,64)	9,85 (6,84-15,20)	0,04

* Anova de Kruskal-Wallis

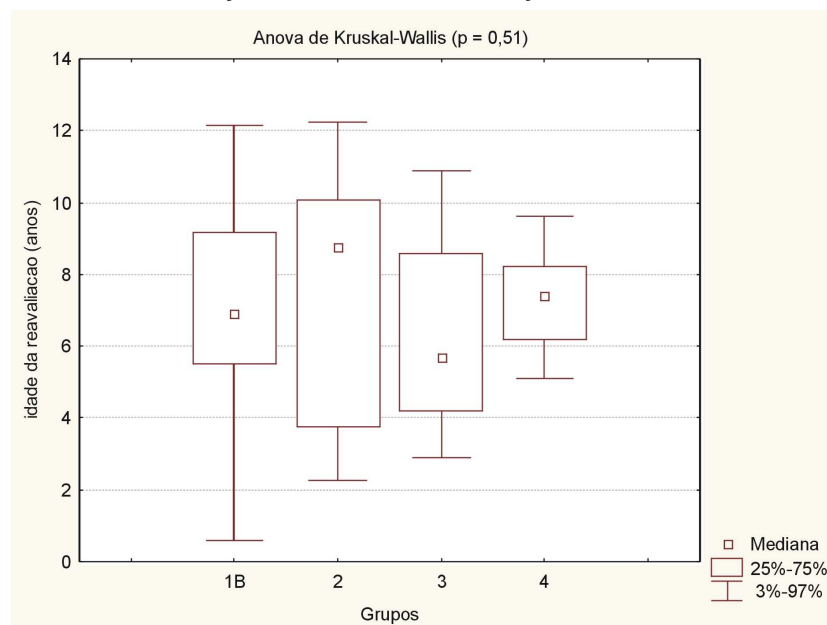
4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS (ESTUDO PROSPECTIVO)

Os grupos G1B, G2 e G3 foram comparados entre si e com o G4 (grupo controle) somente quanto à idade cronológica e ao QI.

4.4.1 Grupos vs Idade da Reavaliação

Não houve diferença entre os grupos quanto à idade de reavaliação ($p = 0,51$), como se pode observar no gráfico 16 e na tabela 20.

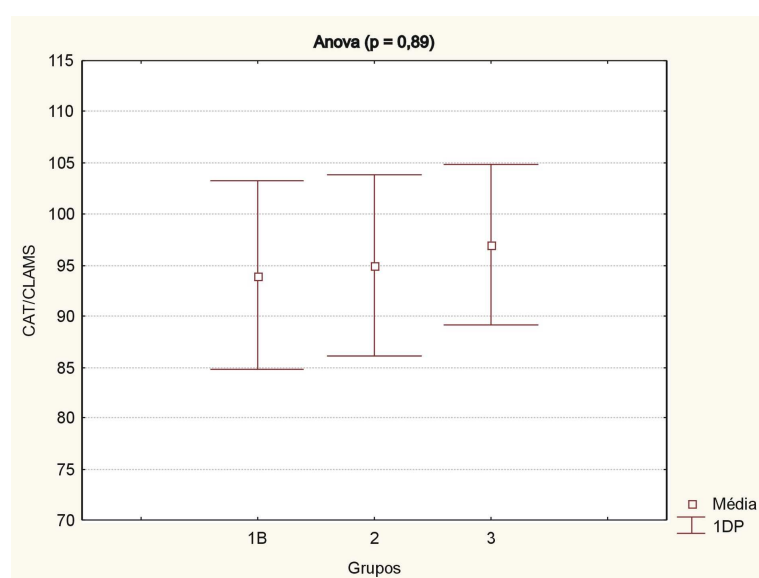
GRÁFICO 16 - VARIAÇÃO DA IDADE DA REAVALIAÇÃO



4.4.2 Grupos vs CAT/CLAMS

Os pacientes dos 3 grupos apresentaram valores normais da avaliação do DNPM pelo teste CAT/CLAMS. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos quanto ao teste CAT/CLAMS ($p = 0,89$) (gráfico 17 e tabela 20).

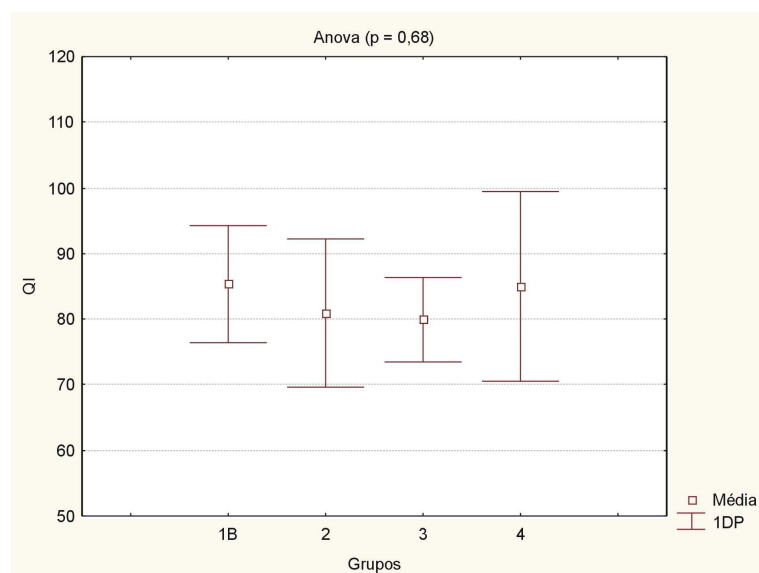
GRÁFICO 17 - VARIAÇÃO DO TESTE CAT/CLAMS



4.4.3 Grupos vs QI

O valor de QI também não foi estatisticamente diferente entre os 4 grupos ($p = 0,68$), e foi normal nos pacientes dos 4 grupos (gráfico 18 e tabela 20).

GRÁFICO 18 - VARIAÇÃO DO QI



4.4.4 Grupos vs Escore Z do Peso e da Estatura

As medianas do escore Z do peso e da estatura foram normais nos 3 grupos avaliados, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (gráficos 19, 20 e tabela 20).

GRÁFICO 19 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO

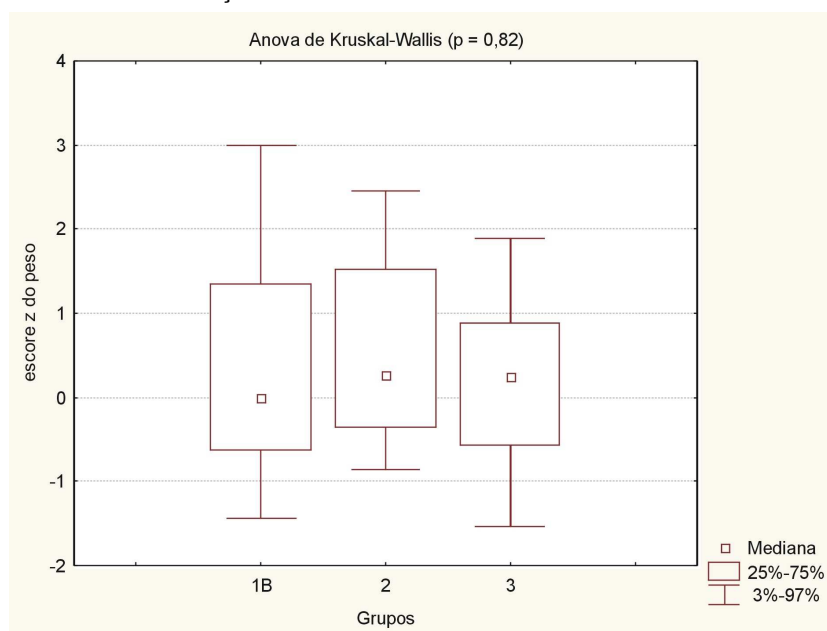
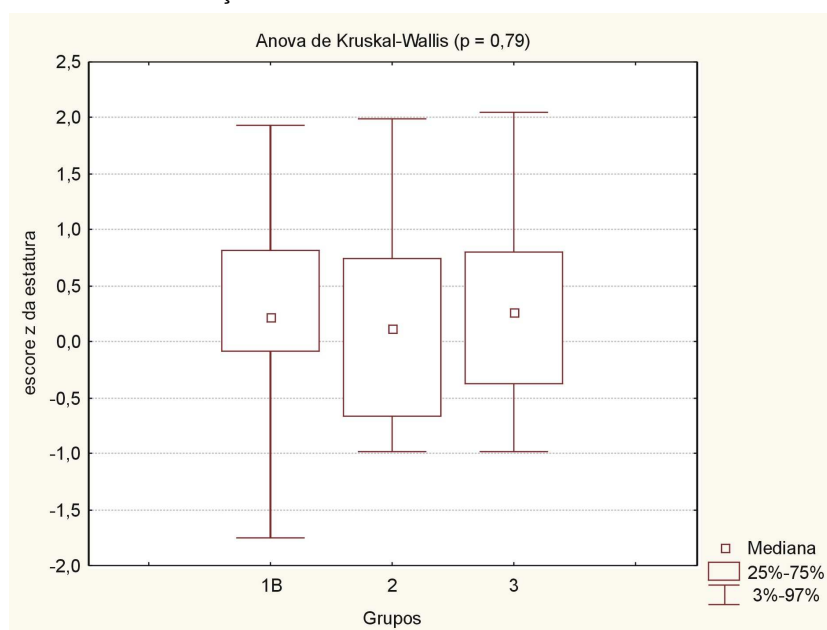


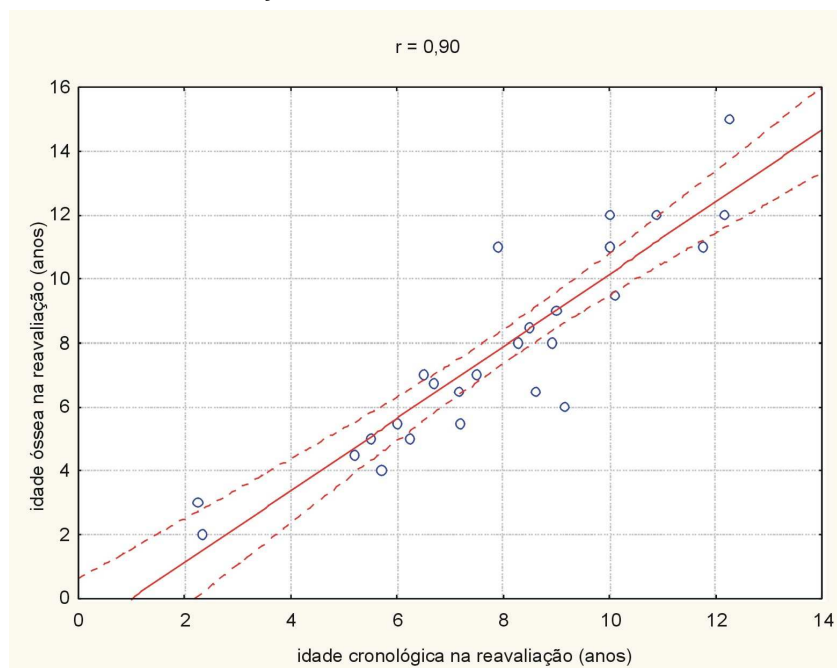
GRÁFICO 20 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA



4.4.5 Correlação entre Idade Cronológica e Idade Óssea na Reavaliação

A idade óssea foi compatível com a idade cronológica em todos os pacientes reavaliados, com uma correlação positiva ($r = 0,90$) (gráfico 21).

GRÁFICO 21 - CORRELAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA NA REAVALIAÇÃO



4.4.6 Grupos vs TSH e T_4 da Reavaliação

Os últimos valores de TSH ($p = 0,07$) e T_4 (0,68) foram semelhantes nos 3 grupos, embora com uma tendência de TSH mais elevado no G3 e (gráficos 22, 23 e tabela 20).

GRÁFICO 22 - VARIAÇÃO DO TSH DA REAVALIAÇÃO (mU/L)

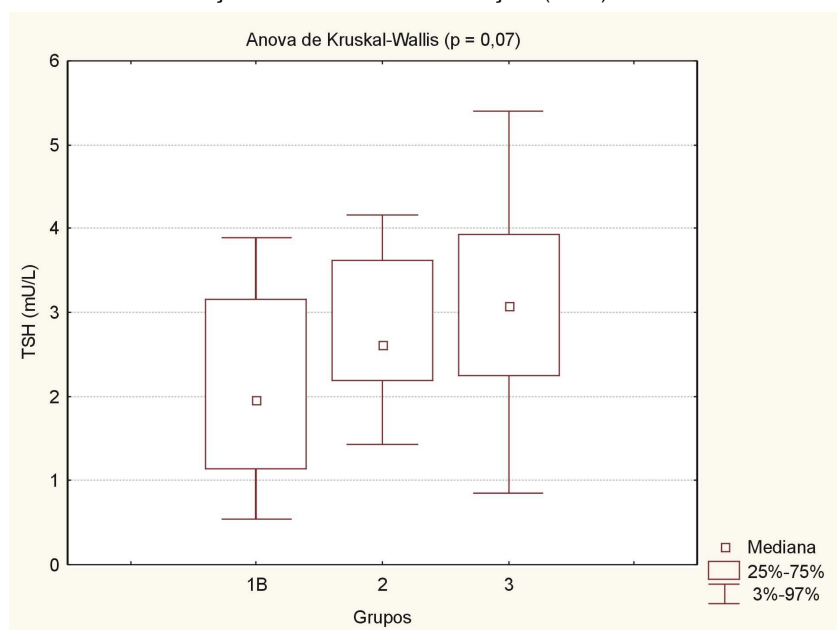
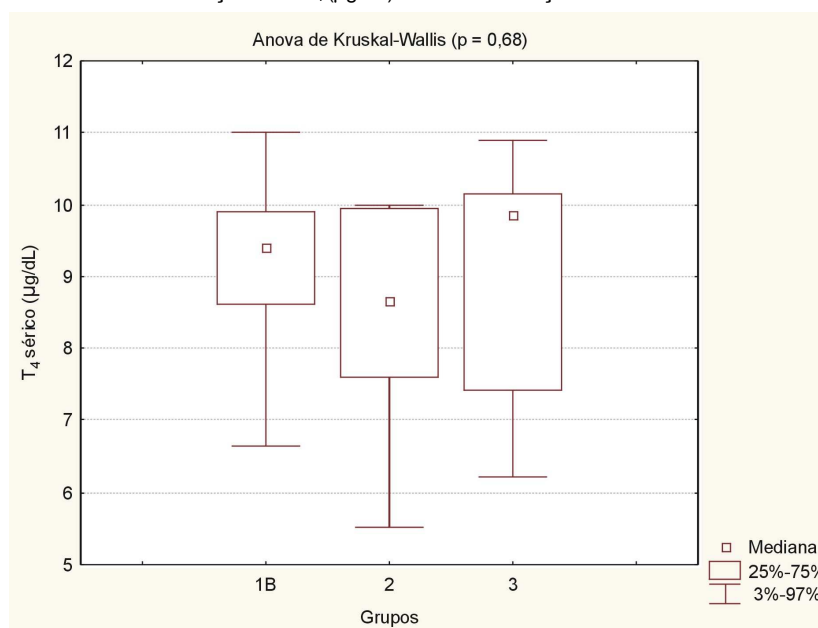


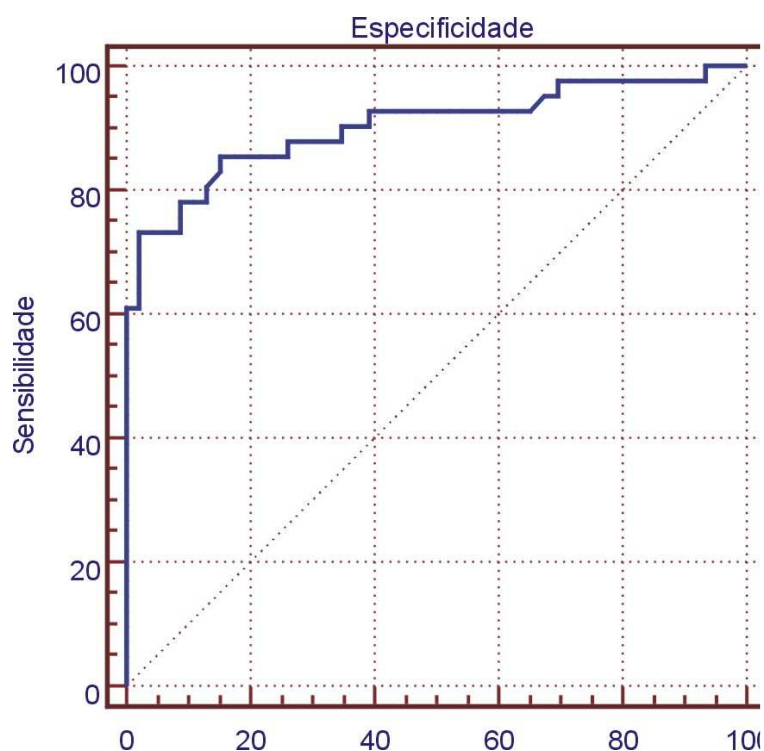
GRÁFICO 23 - VARIAÇÃO DO T₄ (µg/dL) DA REAVALIAÇÃOTABELA 20 - COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS REAVALIADOS QUANTO À IDADE DA REAVALIAÇÃO, DNPM CAT/CLAMS, QI, ESCORE Z DO PESO, ESCORE Z DA ESTATURA, TSH REAVALIAÇÃO (mU/L) E T₄ REAVALIAÇÃO (µg/dL)

	G1B (14/31 - 45%)	G2 (8/13 - 61,5%)	G3 (19/28 - 67,8%)	Grupo Controle QI (n=43)	p
Idade	6,93 (0,58-12,16)	8,75 (2,25-12,25)	5,70 (2,90-10,90)	7,40 (5,00-9,60)	0,51
DNPM CAT/CLAMS	94,00 ± 9,19	95,00 ± 8,84	97,00 ± 7,90		0,89
QI	85,40 ± 8,89	81,00 ± 11,31	79,95 ± 6,48	85,00 + 14,44	0,68
Escore Z peso	0,00 (-1,44-2,99)	0,26 (-0,85-2,45)	0,24 (-1,53-1,89)		0,82
Escore Z estatura	0,22 (-1,75-1,93)	0,12 (-0,99-1,99)	0,27 (-0,99-2,05)		0,79
TSH reavaliação	1,95 (0,54 - 3,90)	2,62 (1,44 - 4,17)	3,49 (0,86 - 5,40)		0,07
T ₄ reavaliação	9,40 (6,65 - 11,00)	8,65 (5,52 - 10,00)	9,73 (6,22 - 10,90)		0,68

4.5 RECEIVER OPERATION CHARACTERISTIC – CURVA ROC

Para estimar o melhor ponto de corte dos valores iniciais de T₄ para o diagnóstico de hipotireoidismo foi construída a Curva ROC (gráfico 24).

GRÁFICO 24 - RECEIVER OPERATION CHARACTERISTIC – CURVA ROC



Observa-se que o valor inicial de T_4 apresenta elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de hipotireoidismo (área sob a curva = 0,90, IC de 95% de 0,82 - 0,95).

Na tabela A.3.1 (Apêndice 3), estão apresentados os índices de sensibilidade e especificidade para os diferentes valores de T_4 . O ponto de corte estimado com maior sensibilidade e especificidade é o valor de T_4 de $6,72\mu\text{g/dL}$. Níveis inferiores a este apresentam especificidade progressivamente mais elevada e sensibilidade progressivamente menor, enquanto níveis superiores a este valor de corte apresentam sensibilidade progressivamente maior com especificidade progressivamente menor. Níveis inferiores a $6,00\mu\text{g/dL}$ apresentam, assim, especificidade de 100% para o diagnóstico de hipotireoidismo e níveis inferiores a $10,00\mu\text{g/dL}$, quase 100% de sensibilidade.

5 DISCUSSÃO

Com os programas de triagem neonatal que visavam diagnosticar o HC permanente, foram também detectadas algumas disfunções tireoidianas transitórias. Formas mínimas de HCT ou hipertireotropinemia podem apresentar normalização espontânea dos parâmetros tireoidianos após o nascimento. Estas alterações podem ser decorrentes de vários fatores: um aumento do estresse do RN causado pela adaptação extra-uterina do eixo HHT (FISHER, 1977², citado por KÖHLER et al., 1996); podem representar uma imaturidade do eixo HHT – provavelmente do sistema de *feedback* negativo – do RN e que desaparece na infância; pelo aumento da necessidade de hormônio tireoidiano no período neonatal (MIKI et al., 1989) ou ainda por uma imaturidade das enzimas responsáveis pela organificação do iodeto (NIU et al., 2005). Hipertireotropinemia persistente tem sido relatada por vários autores, porém a maioria dos estudos tem poucos casos descritos (MIKI et al., 1989; TYFIELD et al., 1991; KÖLER et al., 1996; DALIVA et al., 2000; CODY et al., 2003).

No Estado do Paraná, até 2003, um total de 2,369,207 neonatos foram triados para HC, observando-se uma prevalência de 1:4,436 RN vivos (NESI-FRANÇA et al., 2004). Dados do programa de triagem neonatal para HC do Estado de Santa Catarina, até 1998, mostraram uma prevalência de HC de 1:3,177 RN. (NASCIMENTO et al., 2003). Em Minas Gerais, até outubro de 2002, 2,174,737 crianças foram triadas para HC, e observou-se incidência de HC permanente de 1:4,375 RN (SILVA et al., 2005).

De 542 pacientes, desta análise, com triagem neonatal positiva para HC, detectados de junho de 1990 até junho de 2004, 93 pacientes (17,1%) apresentaram ETTSH, ou seja, uma prevalência de 1:25,475 RN. Ao excluir os casos de coleta precoce (n = 15) resultam 78 pacientes, ou seja, 14,4%, acima do valor de 5 a 10%

²FISHER, D.A.; DUSSAULT, J.H.; SACK, J.; CHOPRA, I.J. Ontogenesis of hypothalamic pituitary-thyroid function in man, sheep and rat. **Recent Prog Horm Res.** v.33, p.59, 1977.

descrito na literatura (FISHER, 2002). No programa de triagem para HC do Estado de Minas Gerais a incidência de HCT foi de 4,23% (considerou com HCT os pacientes com os seguintes exames confirmatórios: TSH > 5 μ UI/mL e T₄L < 0,75ng/dL e que posteriormente normalizaram os valores de TSH e de T₄) (SILVA et al., 2005). Esta incidência é semelhante à encontrada no G3 deste estudo (5,16%).

Para Gaudino et al., em 2005, TSH inicial \geq 8,00mU/L indicaria HC e, para o diagnóstico, *a posteriori*, de HCT, valores de TSH < 6,00mU/L com tiroxina normal após a interrupção da terapia com *l*-T₄ por, pelo menos, 4 semanas. Se o TSH for > 7,00mU/L, em qualquer idade, consideram que o paciente é portador de HC permanente.

Segundo o último consenso, em 2006, da *American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health*, um valor de TSH > 40 mU/L indicaria HC primário, sendo que 10 a 20% dos casos apresentam TSH entre 20 - 40 mU/L. Os casos com TSH < 9,1mU/L até 1 mês de idade, com T₄ normal (\geq 10 μ g/dL), são considerados normais. Se o TSH persistir > 10mU/L com T₄ normal, consideram como hipertireotropinemia.

Quando os valores confirmatórios de T₄, deste estudo, foram analisados pela curva ROC, observou-se que o valor de T₄ de 6,72 μ g/dL apresentou a maior especificidade (97,8%) e sensibilidade (73,2%) para o diagnóstico de HC, validando o protocolo de atendimento utilizado na UEP (ponto de corte do T₄ em 6,5 μ g/dL). Níveis inferiores a 6,00 μ g/dL apresentam especificidade de 100% para o diagnóstico de hipotireoidismo e níveis inferiores a 10,00 μ g/dL quase 100% de sensibilidade.

A divisão desta casuística, em grupos, de acordo com os valores iniciais de TSH e de T₄, permite classificar as ETTSH num espectro de alterações que vai desde a elevação fisiológica do TSH, devido à coleta precoce, até o HCT. O HCT apresenta todas as características bioquímicas do HC permanente, por isso sua caracterização somente poderá ser feita com o seguimento cuidadoso dos pacientes. Entretanto a análise dos grupos demonstra semelhanças pontuais, notadamente no que se refere aos valores de T₄ na faixa de 6 a 8 μ g/dL.

A relação M:F para os grupos G1B (M:F de 1,3:1) e G2 (M:F de 1,1:1) foi semelhante ao relatado por Gaudino et al., em 2005, numa população de 30 crianças com HCT. A relação F:M do G3 foi de 1,5:1 menor que a descrita nos casos de HC permanente que é de 2:1 (LaFRANCHI, 1999a; FISHER, 2002; NASCIMENTO et al., 2003; SILVA et al., 2005; NESI-FRANÇA, 2006).

Semelhante a outras publicações, identificou-se um grupo de crianças (G1A) com TSH da triagem elevado devido à coleta precoce, no qual os exames confirmatórios foram normais (AMERICAN ACADEMY..., 2006). As principais características deste grupo foram TSH de triagem entre 17,00 e 84,30 mU/L; TSH e T₄ confirmatórios de 3,56mU/L e 11,7µg/dL, respectivamente; não houve predomínio de sexo e os pacientes foram acompanhados por 1 a 24 meses (mediana = 6 meses) sendo excluídas outras causas de ETTSH.

No G1B, similar ao G1A, identificou-se um grupo de crianças com TSH neonatal elevado (16,40 até 327,50mU/L), porém com valores normais de TSH (mediana = 5,07mU/L) e T₄ (mediana = 10,33 µg/dL) nos exames confirmatórios. Este subgrupo foi o maior (31 indivíduos). Em 14 pacientes foi possível identificar um provável fator desencadeante para a ETTSH, tais como uso de DAT, ou xarope iodado durante a gestação e prematuridade. Os demais casos podem representar uma imaturidade da glândula tireóide, como descrito na literatura (MIKI et al., 1989). O TTO foi de 2 meses (mediana), e todos foram acompanhados por um período de 1 a 33 meses.

No G2, os pacientes apresentaram TSH neonatal e TSH confirmatório (mediana = 17,68mU/L) elevados com T₄ normal (mediana = 8,61 µg/dL). Em 4 pacientes a etiologia provável da hipertireotropinemia foi uso de DAT (n = 1) e xarope iodado durante a gestação (n = 1), prematuridade (n = 1) e mãe com hipotireoidismo clínico (n = 1). Um paciente, deste grupo, apresentou hipertireotropinemia discreta, com níveis de tiroxina normais até os 8 anos de idade, sem necessidade de tratamento (N53). O TTO variou entre 1 mês e 3,6 anos (mediana = 7 meses), e todos foram acompanhados por um período de 4 meses a 9,5 anos (mediana = 24 meses).

No G3, com TSH confirmatório (mediana = 116,5mU/L) elevado e T₄ baixo (mediana = 2,66µg/dL); observou-se uma relação F:M de 1,5:1. Em apenas 4 pacientes foi possível identificar o fator etiológico para o HCT (uso de xarope contendo iodo ou AMD durante a gestação). O TTO foi mais longo (mediana = 36,5 meses) do que dos grupos anteriores e o TA também foi maior (mediana = 49 meses). Ressalte-se que os valores de TSH e de T₄ confirmatórios foram significativamente diferentes dos outros grupos, e, o tempo de acompanhamento e o tempo de tratamento foram significativamente maiores do que nos outros grupos ($p < 0,001$).

Por ocasião da alta dos pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os últimos valores de TSH e de T₄ entre os grupos (estudo retrospectivo).

Os valores dos testes de triagem foram semelhantes nos 3 grupos e não permitem diferenciar o HCT das hipertireotropinemias, nem do HC permanente. Em 278 pacientes com HC permanente descritos por Nesi-França, em 2006, na UEP, a mediana de TSH inicial foi de 210,96 mU/L com valores mínimo e máximo de 18,49 e 945mU/L, respectivamente, e de T₄ (em 206 pacientes) foi 1,80µg/dL (mediana) e os valores mínimo e máximo foram 0,01 e 13,8µg/dL; estes valores não diferem dos encontrados no G3 (TSH: mediana = 116,5mU/L; variação: 19,20 – 592mU/L; e T₄: mediana: 2,66µg/dL; variação: 0,24 - 6,33µg/dL). Os valores iniciais de TSH e de T₄ podem ser semelhantes para os grupos de HCT e HC permanente.

Tanto a hipertireotropinemia como o HCT são difíceis de serem diferenciadas do HC permanente, então há a necessidade de tratamento com *l*-T₄ para evitar a lesão do sistema nervoso central, visto que os hormônios tireoidianos são essenciais para a maturação do sistema nervoso central e para o crescimento e desenvolvimento da criança, principalmente nos 2 primeiros anos de vida (FISHER, 2002).

A cintilografia de tireóide não foi realizada em todos os pacientes, considerando que, após 3 meses ou mais da suspensão do tratamento, eles permaneciam assintomáticos e com dosagens de TSH e T₄ normais. Embora a diferenciação do HC permanente do HCT seja difícil, não se justifica realizar a cintilografia para confirmar

o diagnóstico de HC permanente no momento do diagnóstico. A cintilografia pode ser adiada para após os 3 anos de idade para evitar o atraso no início do tratamento e resultados falso positivos da cintilografia, como nos casos de existência de TBII maternos (CONNORS e STYNE, 1986; AMERICAN ACADEMY..., 2006).

5.1 ETTSH vs IODO

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gestação, o fornecimento de hormônio tireoidiano materno é essencial para o desenvolvimento cerebral fetal. Mesmo o hipotireoidismo materno mínimo pode causar alterações no desenvolvimento do sistema nervoso central no feto (GLINOER, 2001b). Somente nas últimas 4 semanas da gestação a tireóide fetal é capaz de escapar do efeito Wolff-Chaikoff. A tireóide fetal se apresenta 20 a 50 vezes mais ávida por iodo do que a tireóide materna.

O iodo é um componente fundamental dos hormônios tireoidianos; em regiões onde há carência de iodo pode ocorrer hipotireoidismo materno e fetal (WEBER et al., 1998; DUNN e DELANGE, 2001).

Graças ao trabalho profilático de adicionar iodeto de potássio ao sal de cozinha, praticamente toda a população brasileira, em especial as gestantes, recebem doses adequadas de iodo, resultando na prevenção de alterações neurológicas em RN (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2004). Apesar disso, as autoridades sanitárias governamentais devem estar sempre atentas para o uso de sal iodado por toda a população, bem como fiscalizar regularmente as indústrias do sal, quanto à adição do iodeto no produto comercializado.

O feto pode ser exposto a altas concentrações de iodo no período pré-natal, e o RN, pelos procedimentos de assepsia durante o parto por uso de PVPI, e no período pós-natal, pela secreção de iodo (do PVPI) pelo leite materno (KÖHLER et al., 1996). Köhler et al. (1996), Weber et al. (1998) e, posteriormente, Gaudino et al. (2005) concluíram que o excesso de iodo foi o fator etiológico da maioria dos casos de HCT por eles relatados. Sabe-se que o PVPI é amplamente utilizado para

asepsia durante o parto, porém este dado não foi pesquisado. Neste estudo esta poderia ser uma explicação da menor incidência desta causa, o que está de acordo com outros relatos (WEBER et al., 1998 e SILVA et al., 2005). Em 10 pacientes (5 do G1B, 1 do G2 e 4 do G3) havia história de exposição ao iodo (xarope de iodo e AMD usados durante a gestação). A medida da concentração do iodo urinário dos RN e do iodo no leite materno seria importante para confirmar uma história de exposição ao iodo (LaFRANCHI, 1999), porém este não é um exame de rotina realizado em nosso meio.

Nishiyama et al., em 2004, descreveram hipotiroxinemia transitória ou hipertireotropinemia mantida nos RN cujas mães haviam consumido iodo em excesso na gestação (sopa de *Kombu*).

Smith et al., em 2006, descreveram um RN prematuro, com testes de triagem normais, que apresentou HC devido ao uso de PVPI pela mãe para curativo da incisão da cesariana. Encontraram aumento da concentração de iodo no leite materno e hipotireoidismo no RN, com elevação do TSH e diminuição da tiroxina, após 2 semanas de vida.

5.1.1 ETTSH vs AMD

AMD tem sido usada na gestação para os casos de taquiarritmias materno/fetais resistentes a outras drogas ou nos casos de risco de vida (MAGEE et al., 1995; FOSTER, 1994). Bartalena et al., em 2001, revisaram 64 casos de RN de mães que usaram AMD na gestação, encontrando 11 crianças (17%) com HCT, 2 das quais apresentavam bócio. Estes casos de hipotireoidismo com bócio são mais freqüentes em áreas deficientes de iodo (FISHER, 2002). A avaliação do DNPM foi normal em 2 crianças e mostrou algum grau de comprometimento intelectual em 3; as demais não foram avaliadas. Foram descritos casos de atraso no DNPM decorrentes de neurotoxicidade da AMD *per se*, sem HC (MAGEE et al., 1995).

Vanbesien et al. (2001) descreveram dois casos de crianças que receberam infusão de AMD diretamente na circulação venosa durante a fase fetal para tratamento de arritmia cardíaca. Ambas desenvolveram hipotireoidismo intra-útero, sendo tratadas com l -T₄, no período pré-natal, por via amniótica. Estas crianças apresentaram DNPM normal.

Magee et al. (1995) calcularam que o risco de desenvolver hipotireoidismo neonatal associado ao uso de AMD é de 9% (1 criança em 11 expostas a AMD na gestação). Este risco não estava relacionado com a dose da AMD, com a duração da terapia, nem com a confirmação da passagem da AMD via transplacentária. Nas 2 crianças deste estudo, não houve relação com a dose ou a duração da terapia com AMD e o desenvolvimento de HCT. No primeiro caso (N66), a mãe utilizava AMD desde o início da gestação e, no segundo caso (N70), a mãe recebeu AMD no último trimestre da gestação. Provavelmente, as mães estavam eutireoidianas durante a gestação, porque elas apresentavam valores normais dos hormônios tireoidianos logo após o parto.

Foram descritos casos de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional decorrentes de uso de AMD na gestação (Magee et al., 1995). Como o baixo peso de nascimento também está relacionado com doenças cardíacas e com o uso de outras drogas, tais como os beta-bloqueadores, a presença destes fatores torna improvável implicar a AMD como sendo a única etiologia para o baixo peso ao nascimento. As duas pacientes (N66 e N70) deste estudo apresentavam exame clínico normal ao nascimento, peso e comprimento adequados para a idade gestacional e foram diagnosticadas como tendo HC pelo exame da triagem, confirmado com as dosagens de TSH e de T₄L. Em ambas, os níveis de TSH normalizaram com 36 e 51 dias após a instituição de l -T₄.

Quando o aleitamento materno for permitido, a avaliação da função tireoidiana é necessária devido a contínua exposição da criança à AMD. Há uma elevação da concentração de AMD e de seu metabólito ativo, desetilamiodarona (DEA), no leite materno (MCKENNA et al., 1983), que pode ser explicada pela alta

solubilidade lipídica do metabólito DEA. Foi estimado que o lactente pudesse ingerir 1,5mg de AMD/kg/dia através da lactação (BARTALENA et al., 2001).

Uma avaliação apropriada da função tireoidiana dos RN expostos à AMD é imperativa. O tratamento do HCT, tão logo o diagnóstico seja feito, mesmo por um curto período de tempo, é crucial para evitar alterações no crescimento e no desenvolvimento mental do RN. A amamentação pode ser permitida, porém uma avaliação periódica da função tireoidiana deverá ser realizada. As 2 pacientes deste estudo apresentaram HCT, crescimento e DNPM normais.

5.2 ETTSH vs ANTICORPO ANTITIREOIDIANO MATERNO

Gallagher et al. (2001) alertam sobre o amplo espectro de manifestações clínicas que podem ocorrer nos RN de mães com hipertireoidismo. Na DG, o efeito final da passagem de anticorpos estimulantes ou bloqueadores da tireóide e da passagem de DAT é difícil de prever (GALLAGHER et al., 2001). As crianças podem nascer com hipotireoidismo com ou sem bócio, hipertireoidismo ou bócio (MCKENZIE e ZAKARIJA, 1992; BROWN et al., 1996; DALIVA et al., 2000). Têm sido descritos casos de hipotireoidismo central nos RN de mães com hipertireoidismo não controlado e uso de DAT (MATSUURA et al., 1988; KEMPERS et al., 2003; NESI-FRANÇA et al., 2006) porém, estes casos não são detectados pelo teste de triagem que mensura o TSH, inclusive pelo Programa de Triagem Neonatal para HC do Estado do Paraná. O hipotireoidismo central é, provavelmente, decorrente do ambiente hipertireoidiano fetal intra-uterino que prejudicou a maturação do eixo HHT (KEMPERS et al., 2003).

Anticorpos contra o RTSH (TBII), que bloqueiam a ação do TSH, têm sido descritos no soro de pacientes com tireoidite atrófica e tireoidite de Hashimoto. Este TBII tem um papel importante no desenvolvimento do hipotireoidismo materno (RAPOPORT et al., 1998), podendo atravessar a placenta e causar HCT nos RN de mães com história de hipotireoidismo.

Brown et al., em 1996, avaliaram mais de 1,600,000 RN submetidos à triagem neonatal nos Estados Unidos, num período de 6 anos. De 788 crianças com suspeita de HC, nove apresentaram TBII positivo, resultando numa incidência de HCT por anticorpos maternos de aproximadamente 2% dos casos. A passagem transplacentária de TBII potentes maternos (incidência: 1 em 180,000) é uma causa menos comum de HCT, porém deve ser suspeitada se houver história de doença auto-imune materna ou se houver história prévia de outra criança afetada (BROWN et al., 1996). Nestes casos, sangue de cordão umbilical deverá ser coletado e rapidamente testado quanto às anormalidades da função tireoidiana. A meia vida da imunoglobulina G no RN é de aproximadamente três a quatro semanas, e o TBII geralmente desaparece do sangue das crianças afetadas com 3 a 6 meses de idade, dependendo da potência do anticorpo (AMERICAN ACADEMY..., 2006). A função tireoidiana das crianças com HCT, devido à passagem de TBII, geralmente retorna ao normal. Para a maioria dos autores o anticorpo antitireoperoxidase não é útil para prever o desenvolvimento de HC (BROWN, KEATING e MICHELL, 1990). Entretanto, Weber et al., em 1998, descreveram que a presença tanto de TBII como do anticorpo antitireoperoxidase seria a segunda causa mais freqüente de HCT.

Evans et al. (2004) descreveram um caso de HCT grave causado por um TBII potente. Nesta criança a função tireoidiana retornou lentamente ao normal. Os autores especulam que este HCT grave foi causado por um prejuízo no desenvolvimento e no crescimento da glândula tireóide decorrente da ação do TBII antes e após o nascimento da criança. A maioria dos casos de HC associado ao TBII são transitórios, mas existem relatos de crianças com danos permanentes da tireóide devido a este anticorpo (KARLSSON, DAHLBERG e RITZEN, 1984; GAUDINO et al., 2005). Assim, é importante iniciar o tratamento logo que o diagnóstico é feito e monitorizar a função tireoidiana após a suspensão da medicação.

De 19 crianças, nas quais se obteve o valor do TRAb, 11 apresentaram TRAb positivo. No G1B, 5 de 10 pacientes tiveram TRAb positivo (N18, N20, N24, N31 e N33). Três destes pacientes apresentavam outro fator que poderia ter

contribuído para a elevação do TSH neonatal (as mães estavam em tratamento com DAT devido à DG, N18, N20 e N31). Nos outros 2 pacientes com TRAb positivo, o TRAb materno estava normal em um (N33) e discretamente aumentado no outro (N24); assim não se pode concluir que a presença do TRAb foi a única causa da ETTSH nestes 2 casos. Em 2 pacientes do G2, o TRAb foi mensurado e foi negativo. No G3, em 6 dos 7 pacientes, nos quais se dosou o TRAb, o exame foi positivo (N74, N76, N79, N81, N82 e N83), porém as mães dos pacientes N81 e N82 apresentaram TRAb normal. Assim, não se pode concluir que o TRAb foi o único fator implicado no desenvolvimento da ETTSH destes pacientes. Nenhum paciente com TRAb positivo apresentou valores acima do 2.^o desvio padrão, ou seja, nenhum TRAb potente foi encontrado. Em virtude do tempo decorrido entre a coleta do soro e a realização do exame do TRAb (em torno de 3 anos) não se pode descartar que este fato interferiu nos valores encontrados. Devido ao baixo número de dosagens de TRAb, tanto nas crianças quanto nas mães, não se pode calcular a verdadeira incidência de ETTSH por presença de anticorpos antitireoidianos maternos.

De 30 mães foram obtidos os valores de TSH e de T₄ da época da primeira consulta de seus filhos, em 2 casos havia alteração: mãe do paciente N28 apresentou TSH suprimido e T₄ elevado (DG), e a mãe da paciente N59 tem hipotireoidismo sem diagnóstico prévio. O TRAb foi mensurado no soro de 7 mães, e foi negativo em todas, exceto na mãe do paciente N24 (TRAb = 10,8U/L). Dussault e Fisher, em 1999, referiram que doença tireoidiana materna auto-imune (provavelmente pela presença de TBII) foi responsável pela maioria dos casos de HCT. Os mesmos autores referiram uma prevalência de 20% de disfunção tireoidiana (TSH elevado ou suprimido e presença de anticorpos antitireoidianos), nas mães de RN com HC e recomendam a avaliação da função tireoidiana destas mães.

5.3 ETTSH vs DAT

O uso de medicamentos pela mãe, especialmente de DAT, pode causar HCT. O hipotireoidismo decorrente da exposição intra-uterina às DAT geralmente é transitório e não necessita de tratamento (GALLAGHER et al., 2001). Entretanto, em alguns casos, o hipotireoidismo pode ser mais grave, gerar bócio e este pode causar asfixia. Nestes casos, a função tireoidiana deve retornar ao normal em 3 a 6 meses (LaFRANCHI, 1999a). Nas mulheres grávidas com história de DG ativa ou não, em uso ou não de DAT, a ultra-sonografia da glândula tireóide fetal é um bom método para o diagnóstico precoce de bócio, além da dosagem do TRAb (LUTON et al., 2005).

O PTU é a droga mais utilizada para o tratamento do hipertireoidismo da gestante, mas em relação ao potencial de indução de hipotireoidismo fetal não haveria diferenças entre o PTU e o metimazol. Momotami et al., em 1997, compararam o efeito do PTU e do metimazol sobre a função tireoidiana em filhos de mães com hipertireoidismo e não encontraram diferenças significativas entre as médias de TSH e T₄L dos 2 grupos. Entretanto, o metimazol está associado com algumas malformações fetais, especialmente a aplasia cútis, e esta é uma das razões pela qual o PTU é preferido para o tratamento do hipertireoidismo da gestante (MANDEL e COOPER, 2001).

Nos casos de hipotireoidismo associado com uso de DAT, geralmente, os valores de TSH e T₄ retornam ao normal em uma a três semanas, sem necessidade de tratamento (AMERICAN ACADEMY..., 2006). Entretanto estes RN devem ser acompanhados, pois, após a eliminação da DAT, pode haver predomínio do TRAb estimulatório e a criança pode apresentar hipertireoidismo (POLAK et al., 2006). A maioria dos pacientes com ETTSH, devido ao uso de DAT pela mãe, associado à DG, foi classificado no G1B (pacientes N17, N18, N20, N22, N28, N31 e N37) e já apresentava exames normais na primeira consulta aos 27 dias de vida (mediana) e apenas 1 paciente do G2 (N52) também tinha ETTSH, devido ao uso de DAT pela mãe. Em 6 dos 7 pacientes do G1B, foi possível fazer a reavaliação aos 6,5 anos (variando de 0,58 - 8,5), após a alta, e todos apresentaram função tireoidiana

normal. O paciente N52 (G2) apresentou disfunção tireoidiana mínima auto-imune. Nenhum paciente apresentou outros efeitos colaterais decorrentes do uso de DAT pelas mães.

Se o aleitamento materno for exclusivo, deve-se monitorizar a função tireoidiana do RN quando a mãe estiver em tratamento com DAT, devido à excreção da tionamida junto com o leite materno (MANDEL e COOPER, 2001).

O uso de DAT durante a lactação parece ser seguro. Para o Metimazol, doses abaixo de 20 mg, diariamente, não afetam a função tireoidiana (AZIZ et al., 2000). A mãe deve tomar sua dose de DAT logo após amamentar, o que vai proporcionar um intervalo de 3 a 4 horas antes de amamentar novamente (MANDEL e COOPER, 2001).

5.4 ETTSH vs PREMATURIDADE

A prematuridade é uma causa importante de HCT. Três crianças com ETTSH, deste estudo, eram prematuras (N27, N38 e N58). A patogênese da elevação do TSH, principalmente nos pacientes do G1B, parece ter sido imaturidade da glândula tireóide, e os pacientes foram tratados por pouco tempo e apresentaram exames normais na evolução. Köhler et al., em 1996, encontraram 15 de 61 casos de HCT associados a prematuridade. A prematuridade foi mais freqüente nos casos de HCT do que nos casos de HC permanente com glândula tireóide tóxica no estudo de Gaudino et al., em 2005.

Há uma alta incidência de atraso do aumento do TSH de RN com muito baixo peso (RNMBP), com uma incidência de HC de 1 em cada 250 RNMBP, e uma incidência de 1 em cada 1,589 neonatos recebendo cuidados em unidades de terapia intensiva ou com anormalidades cardiovasculares (LARSON et al., 2003). Sendo assim, alguns programas de triagem rotineiramente repetem a triagem com 2 e 6 semanas de idade em todos os RNMBP e, também, em todos os RN com baixo peso que estão em unidades de terapia intensiva especialmente nos RN com doenças cardíacas (RAPAPORT, 2002; AMERICAN ACADEMY..., 2006).

Os RNMBP apresentam um risco oito vezes maior de desenvolver HCT ou hipotiroxinemia neonatal transitória (RAPAPORT, ROSE e FREEMARK, 2001). Neste estudo não encontramos nenhum caso de RNMBP.

Estes RN têm valores de T_4 baixo nos primeiros dias ou semanas após o nascimento e TSH normal, quadro chamado de hipotiroxinemia da prematuridade. Para a maioria dos autores a hipotiroxinemia da prematuridade é considerada fisiológica pela alta prevalência (acima de 50% dos RNMBP) e não precisa ser tratada (LaFRANCHI, 1999b; VAN WASSENAER et al., 1999; RAPAPORT, ROSE e FREEMARK, 2001). Apesar da alta taxa de prevalência da hipotiroxinemia da prematuridade, ela não é detectada, pois a maioria dos programas de triagem neonatal para HC, inclusive o do Estado do Paraná, usam apenas o TSH como método de triagem.

5.5 ETTSH vs PFT NA REAVALIAÇÃO

Miki et al. (1989) realizaram teste de estímulo com TRH em 16 crianças com 3 a 7 anos, que haviam apresentado hipertireotropinemia transitória no período neonatal, e encontraram 3 crianças com hiper-resposta do TSH, das quais 2 com valores normais de T_4 , e 1 com valor normal baixo de T_4 e bócio. Descreveram, ainda, mais 2 crianças com bócio, mas valores normais de T_4 e resposta normal do TSH ao TRH. Nenhum destes pacientes recebeu terapia de reposição com $l-T_4$. Os autores não excluíram que estes pacientes possam apresentar um defeito mínimo na síntese do hormônio tireoidiano e mantiveram o acompanhamento destas crianças.

Tyfield et al., em 1991, descreveram 3 crianças com idades entre 5 e 6 anos, com hipertireotropinemia mantida desde o período neonatal, porém com valores normais dos hormônios tireoidianos. O crescimento e o desenvolvimento eram normais, e nenhuma criança recebeu reposição hormonal com $l-T_4$. Estes autores acreditam que estas crianças apresentem hipotireoidismo compensando e que, antes do advento dos programas de triagem neonatal para HC, estas crianças apresentariam hipotireoidismo clínico, quando maiores.

Köhler et al., em 1996, reavaliaram 61 crianças com idades entre 7 a 9 anos que haviam apresentado hipertireotropinemia transitória (TSH > 50mU/L e T4 > 8,9µg/dL) ou HCT (TSH > 50mU/L e T4 < 8,9µg/dL) e encontraram 3 crianças com disfunção tireoidiana (1 com tireóide ectópica, outra com uma causa familiar desconhecida para o hipotireoidismo e outra criança com hipotireoidismo auto-imune e bócio).

Daliva et al., em 2000, descreveram 14 pacientes, que apresentaram valores limítrofes de TSH da triagem para HC (< 40mU/L). Destes, 12 tinham TSH confirmatório entre 5,3 - 18,8mU/L e 2 pacientes com valores de TSH confirmatórios de 4,6 e 4,7; porém com resposta elevada no teste do TRH. Todos foram tratados durante 3 anos e, quando reavaliados, todos, menos 1, apresentaram função tireoidiana anormal e foram mantidos com l -T₄. (Consideraram alterado um TSH > 4,6mU/L ou uma resposta aumentada do TSH no teste do TRH). Estes autores recomendam que mesmo os pacientes com valores limítrofes de TSH e resposta aumentada ao TRH sejam mantidos em tratamento, até que haja mais estudos do seguimento destes pacientes.

No estudo de Calaciura et al., em 2002, 56 crianças que apresentaram somente o TSH da triagem alterado, com remissão espontânea nas primeiras semanas de vida, tiveram hipotireoidismo subclínico (TSH entre 5 - 12mU/L) na idade de 2 a 3 anos.

Nesta casuística, de uma população de 41 crianças com ETTSH, reavaliadas em torno de 5,7 a 8,7 anos de idade, apenas 1 criança apresentou hipotireoidismo auto-imune e outra criança apresenta bócio, mas tem PFT normais.

Neste estudo, encontrou-se uma mediana TSH da reavaliação de 3,49mU/L no G3, a qual foi discretamente maior do que a dos outros grupos ($p = 0,07$). Entretanto apenas 4 dos 19 pacientes reavaliados do G3 tiveram valores de TSH entre 5,21 e 5,40mU/L. Contudo as 4 crianças apresentam anticorpos antitireoidianos negativos e em 2, nas quais foi realizado o teste do TRH, este foi normal, diferente

do reportado por Daliva et al., em 2000. Apesar disso, como foi ressaltado anteriormente, todas estas crianças apresentam T_4 , crescimento e DNPM normais.

Somente o paciente N52, reavaliado aos 8 anos de idade, apresentou disfunção tireoidiana mínima auto-imune. Diferente deste estudo, Calaciura et al., em 2002, encontraram uma alta prevalência de anticorpos antitireoidianos (25%) nas crianças que apresentaram ETTSH.

O hipotireoidismo subclínico é, por definição, assintomático e pode ser difícil de reconhecer, necessitando de avaliações repetidas da função tireoidiana, porque, no mesmo indivíduo, os valores de TSH podem flutuar em torno da taxa normal, sugerindo que a função tireoidiana pode estar normal ou anormal (MIKI et al., 1989; TYFIELD et al., 1991; CALACIURA et al., 2002). Isto freqüentemente representa um estágio do hipotireoidismo que precede a manifestação clínica da doença, o que pode ocorrer mais tarde devido à progressão da insuficiência tireoidiana, ou da redução da disponibilidade de iodo ou por inflamação da glândula tireóide (CALACIURA et al., 2002).

Um caso interessante é o da paciente N80, que apresentou ETTSH e bócio após a interrupção do tratamento (figura 4). Nesta paciente não se pode descartar uma disormonogênese mínima que alterou a função tireoidiana no período neonatal, e evoluiu com PFT, crescimento e desenvolvimento psicomotor normais. Devido ao risco desta paciente evoluir para hipotireoidismo clínico, ela é acompanhada trimestralmente. Casos semelhantes têm sido descritos por outros autores (MIKI et al., 1989; CALACIURA et al., 2002; SILVA et al., 2005; GAUDINO et al., 2005).

A diferença do achado desta casuística e as das casuísticas acima referidas pode ser devida a vários fatores, entre eles, genéticos, ambientais ou metodológicos.

Cody et al., em 2003, avaliaram 8 crianças que apresentaram hipertireotropinemia neonatal ($TSH > 6$ mU/L) e tiroxina normal por mais de 3 meses, sem nenhuma história de exposição a excesso de iodo ou de doença tireoidiana materna. Quatro crianças tiveram uma forma transitória que normalizou entre 3 e 18 meses. Três tiveram aumento persistente do TSH aos 5, 9 e 17 anos, respectivamente. Um

paciente tornou-se bioquimicamente hipotireoideo com 1 ano de idade e necessitou de tratamento com $l\text{-T}_4$. Todos estes pacientes apresentaram crescimento e DNPM normais. Estes autores recomendam que a função tireoidiana seja monitorada em todas as crianças com hipertireotropinemia até que os testes de função tireoidiana tenham se normalizado. Esta hipertireotropinemia persistente (discreta) também ocorreu em um paciente deste estudo (N53), desde o nascimento até os 8 anos de idade, porém fez reposição com $l\text{-T}_4$ somente por 6 meses e após a interrupção do tratamento apresentou escolaridade e crescimento normais.

5.6 ETTSH vs DNPM

Dubuis et al. (1996) obtiveram ótimos resultados de desempenho intelectual de crianças tratadas nas duas primeiras semanas de vida, o que é corroborado pelos outros relatos (BONGERS-SCHOKKING et al., 2000; BOILEAU et al., 2004). As observações desses autores permitiram concluir que melhores resultados são obtidos com pacientes que iniciaram tratamento precocemente, em média, com 14 dias de vida.

A passagem transplacentária de T_4 materno no primeiro trimestre protege o cérebro fetal durante o início de seu desenvolvimento (HADDOW et al., 1999). Pela mesma razão, o hipotireoidismo materno durante o desenvolvimento fetal pode trazer prejuízos persistentes no neurodesenvolvimento da criança (HADDOW et al., 1999; MORREALE DE ESCOBAR, OBREGON e ESCOBAR DEL REY, 2000).

A concentração do T_4 sérico no RN de termo com agenesia de tireóide é 25% até 50% da concentração dos RN normais. Esta concentração, embora baixa, pode contribuir para o desenvolvimento cerebral fetal. Se pacientes com HC permanente, tratados precocemente, apresentam inteligência normal baixa, a causa foi o emprego de dose insuficiente de $l\text{-T}_4$ ou a pouca aderência ao tratamento (AMERICAN ACADEMY..., 2006). Deve ser notado que os regimes de tratamento usados atualmente são mais agressivos em corrigir rapidamente o TSH do que os utilizados há 10 ou

20 anos atrás. Conseqüentemente, RN com HC atualmente apresentam um prognóstico intelectual melhor do que os adultos que foram tratados anteriormente (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

As crianças que apresentaram valores de T_4 abaixo de $10\mu\text{g/dL}$ e valores de TSH acima de 15mU/L durante o primeiro ano de vida, apresentaram valores de QI menores do que os pacientes nos quais as concentrações de T_4 foram mantidas altas e constantes. Os valores de TSH e T_4 devem ser mantidos nas concentrações apropriadas conforme a idade da criança. Na terapia de reposição com $l\text{-}T_4$, o TSH deve ser mantido entre $0,5 - 2,0\text{mU/L}$ durante os primeiros 3 anos de vida (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

Ray et al. (1997) avaliaram as necessidades educacionais de crianças com HCT comparadas com a população geral e não encontraram diferenças. Köhler et al. (1996) relataram crescimento e função tireoidiana normais em 59 das 61 crianças em idade escolar que tinham apresentado hipertireotropinemia transitória ou HCT. Foi relatado risco para um QI menor entre as crianças com HCT num estudo caso-controle realizado numa área de bócio endêmico na Itália (CALACIURA et al., 1995). Por este motivo, vários pesquisadores recomendam o tratamento precoce dos RN, com exames confirmatórios limítrofes/duvidosos, e sua reavaliação quanto à persistência do hipotireoidismo em torno de 3 anos de idade (CALACIURA et al., 1995; BONGERS-SCHOKKING et al., 2000; DALIVA et al., 2000).

Miki et al., 1989, reavaliaram 16 crianças em torno de 4 a 7 anos que apresentaram hipertireotropinemia transitória detectadas por triagem neonatal e encontraram QI normal para todas as crianças, exceto uma que era portadora de surdez.

Três pacientes deste estudo apresentam atraso mental: o paciente N42 está em escola especial, tem proeminência de ventrículos laterais; o paciente N58 foi prematuro, filho de mãe com diabetes gestacional e tem história de hipoglicemia e miocardiopatia no período neonatal; e o paciente N82 apresentou QI de 65 (deficiência mental mínima). O DNPM avaliado pelo CAT/CLAMs, nos demais

pacientes, foi normal para todos eles e sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A maioria dos pacientes deste estudo apresentou QI limítrofe ou QI médio baixo. Entretanto não se observou diferença entre as crianças com ETTSH e os irmãos das crianças com HC em relação às médias de QI dos 4 grupos deste estudo. Pode-se inferir que estes valores de QI abaixo da média não estão relacionados à alteração tireoidiana.

Estudo realizado por Pelaez, em 2005, com a mesma população deste estudo, demonstrou que os fatores que apresentam maior poder de determinação na variabilidade do QI são escolaridade materna, nível de T_4 pré-tratamento e idade de início do tratamento. O nível sócio-econômico baixo também está relacionado com um rebaixamento do QI. Dados semelhantes foram relatados por Kreisner et al, em 2004, numa população de crianças com HC do Rio Grande do Sul. Estes autores verificaram que os principais fatores para o desenvolvimento intelectual adequado das crianças com HC foram a escolaridade materna, o número de consultas no primeiro ano de vida e os valores iniciais de T_4 .

O desenvolvimento intelectual e somático de crianças cujas mães receberam metimazol durante a fase da amamentação, foi estudado por Azizi et al., em 1996. Utilizando o teste *Wechsler Preschool and Primary School of Intelligence and Goodendough*, mensuraram os escores de QI de 14 crianças filhas de mães tireotóxicas e 17 controles com idades entre 48 a 74 meses, e não encontraram diferença entre os 2 grupos. Os mesmos autores (AZIZI et al., 2000) estudaram um grupo maior de 34 crianças e também não encontraram alterações. Estas amostras são consideradas pequenas, porém, dado que a função tireoidiana estava normal nestas crianças, parece razoável inferir que não houve alterações significativa dos valores de hormônios tireoidianos.

Neste estudo, em 5 crianças de 8 com ETTSH, cujas mães fizeram uso de PTU na gestação, a avaliação cognitiva foi realizada e foi normal; dos outros 3 pacientes, em 1 a avaliação não foi realizada por falta de cooperação da família,

1 não compareceu a reconvocação e o outro tinha menos de 1 ano de idade, porém com teste de Denver normal.

5.7 TRATAMENTO DAS EETSH

É consenso que os riscos do tratamento com l -T₄ superam os riscos de desenvolvimento de anormalidades do sistema nervoso central sempre que o T₄ está baixo. Independente de um eventual diagnóstico diferencial entre HC permanente e HCT, o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível. A mediana de início de tratamento nos grupos foi de 27 (G1B), 25 (G2) e 26 dias de vida (G3). Atualmente a mediana de início de tratamento dos pacientes com HC na UEP é em torno de 15 dias de vida (NESI-FRANÇA, 2006).

Há algumas controvérsias quanto ao tratamento de crianças com hipertireotropinemia e T₄ e T₄L normais. Não há estudos em longo prazo que avaliem o desenvolvimento cognitivo deste grupo de pacientes. O TSH é o indicador mais sensível que os valores de T₄ estão insuficientes. A maioria dos autores considera que um aumento persistente do TSH acima de 7mU/L (após as primeiras 2 semanas de vida) é anormal (FISHER, 2002). Conseqüentemente, se a elevação do TSH persiste, a criança deve ser tratada, mesmo com valores normais de T₄. Se estas crianças não forem tratadas, TSH e T₄L devem ser medidos em 2 a 4 semanas e, se estas concentrações não estiverem normais, a criança deverá iniciar o tratamento (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

O tratamento de crianças com elevações do TSH entre 6 - 10mU/L, que se mantém após o primeiro mês de vida, é ainda mais controverso. A concentração de TSH é ligeiramente maior nos primeiros meses de vida. Uma média de TSH entre 1,7 a 9,1mU/L tem sido descrita para crianças entre 2 a 20 semanas de idade (AMERICAN ACADEMY..., 2006). Conseqüentemente, se usarmos a média de TSH de referência para a população adulta, várias crianças eutireoidianas serão tratadas. Porém, se houver a decisão de tratar tais crianças, elas devem ser reavaliadas aos 3

anos de idade. A suspensão do tratamento, após o período crítico de crescimento e desenvolvimento cerebral, é necessária para o diagnóstico e para evitar os prejuízos potenciais da manutenção da terapêutica em crianças com esta anormalidade transitória (AMERICAN ACADEMY..., 2006).

Neste estudo, doses de reposição (média \pm DP) com $L-T_4$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) das crianças dos grupos G1A, G1B, G2 e G3 foram de $11,70 \pm 1,36$; $11,07 \pm 1,41$; $12,63 \pm 2,33$; $11,42 \pm 1,81$, respectivamente, e foram de acordo com as recomendações da *American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health*, em 2006.

No G1B o tratamento foi interrompido após a observação de valores iniciais de TSH e de T_4 normais. No seguimento, estes pacientes continuaram a apresentar PFT normais. Então, na maioria dos casos com história de prematuridade, ou de uso de iodo ou de DAT na gestação, a distinção entre HC permanente e ETTSH pode ser feita antes do primeiro ano de vida para evitar o prolongamento de um tratamento desnecessário. Entretanto, é prudente retestar a função tireoidiana 4 a 12 semanas após a interrupção do tratamento, principalmente naqueles casos onde não há uma etiologia presumível para a ETTSH. Os pacientes do G3, na sua maioria, foram tratados até os 2 a 3 anos de idade e, quando reavaliados após permanecerem, pelo menos, 1 mês sem medicação, apresentaram PFT normais. Quando reconvocados, após a alta, todos apresentaram desenvolvimento pondero-estatural dentro dos padrões normais, e a avaliação cognitiva foi semelhante ao grupo controle, além das PFT que estavam normais.

5.8 EETSH vs ESTUDOS GENÉTICOS

Os mesmos fatores etiológicos do HC, quando menos graves, podem causar formas mínimas de HC, incluindo hipotireoidismo subclínico ou hipotireoidismo compensado. Um espectro contínuo de gravidade, e vários graus de disfunção tireoidiana, podem ser encontrados. Esta insuficiência tireoidiana mínima pode ser

mais evidente ao nascimento devido uma imaturidade da glândula tireoidiana e um aumento da necessidade de hormônio tireoidiano no período neonatal.

A avaliação da genética molecular das crianças com ETTSH apresentadas neste estudo esta em andamento. Apesar de nenhum dos nossos pacientes apresentar clínica compatível com as mutações heterozigóticas do *TTF-1* e do *MCT-8*, outras causas genéticas, tais como mutações heterozigóticas nos genes da TG, da TPO, da pendrina, da *THOX2*, do *NIS* ou do gene do RTSH, poderiam estar presentes em alguns deles. HCT, devido a uma mutação monoalélica inativadora do gene da *THOX2*, foi descrito por Moreno et al., em 2002. Mutações heterozigóticas dos genes da TPO em pacientes que apresentaram hipertireotropinemia neonatal transitória foram relatadas por Calaciura et al., em 2002, e, posteriormente, por Niu et al., em 2005.

O auxílio da biologia molecular é importante para estabelecer um prognóstico acurado e para o aconselhamento genético das famílias afetadas (GAUDINO et al., 2005).

6 CONCLUSÕES

- 1) A etiologia da ETTSH foi definida em 42,5% dos casos, e nestes casos geralmente a causa era previsível, tal como a coleta precoce ou o uso de medicamentos que contém iodo ou o uso de drogas anti-tireoidianas;
- 2) Quanto maior era a alteração da função tireoidiana, maior foi o tempo de tratamento e de acompanhamento dos pacientes;
- 3) A fase prospectiva do estudo mostrou que a função do eixo TSH-T₄ era normal em todas as crianças avaliadas, com exceção de 1 paciente que apresentou disfunção tireoidiana mínima de causa auto-imune;
- 4) Todos os pacientes reavaliados apresentaram crescimento normal;
- 5) O DNPM (teste CAT/CLAMS) das crianças com ETTSH foi normal, e a avaliação do QI foi semelhante à de um grupo de irmãos não afetados;
- 6) Crianças com valores confirmatórios de T₄ ≤ 6,72µg/dL (curva ROC: sensibilidade: 73,2% e especificidade: 97,8%), e TSH > 10mU/L, apresentam hipotireoidismo congênito e validam o protocolo utilizado na UEP, reforçando o conceito de que a distinção entre HC permanente e HCT só poderá ser feita, em alguns casos, após um período de tratamento de 36 meses;
- 7) Estudos de genética molecular, de fatores ambientais e de identificação precisa de TBII são necessários para se estabelecer a causa da ETTSH.

REFERÊNCIAS

ABRAMOWICZ, M.J. et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. **J Clin Invest**, New York, v.99, n.12, p.3018-3024, 1997.

ALBERTI, L. et al. Germline Mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.6, p.2549-2555, 2002.

ALLEN, D. et al. Age-adjusted thyrotropin criteria for neonatal screening for hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.117, p.309-312, 1990.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AAP SECTION ON ENDOCRINOLOGY AND GENETICS, AND AMERICAN THYROID ASSOCIATION COMMITTEE ON PUBLIC HEALTH. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, Evanston, v.117, p.2290-2303, 2006.

AZIZI, F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast feeding infants. **J Pediatr**, St. Louis, v.128, p.855-858, 1996.

AZIZI, F. et al. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.85, p.3233–3238, 2000.

BARTALENA, L. et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. **J Endocrinol Invest**, Milano, v.24, n.2, p.116-30, 2001.

BASARIA, S.; COOPER, D.S. Amiodarone and the thyroid. **Am J Med**, New York, v.118, p.706-714, 2005.

BIEBERMANN, H. et al. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.10, p.3471-3480, 1997.

BOGAZZI, F. et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. **Thyroid**, New York, v.11, n.5, p.511-519, 2001.

BOILEAU, P. et al. Earlier Onset of Treatment or Increment in L-T₄ Dose in Screened Congenital Hypothyroidism: Which Was the More Important Factor for IQ at 7 Years? **Horm Res**, Basel, v.61, p.228-233, 2004.

BONGERS-SCHOKKING, J.J. et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.136, p.292-7, 2000.

- BROWN, R.S. et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, p.1147-1151, 1996.
- BROWN, R.S.; KEATING, P.; MICHELL, E. Maternal thyroid blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.70, n.5, p.1341-1346, 1990.
- CALACIURA, F. et al. Childhood IQ measurements in infants with transient, congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.43, p.473-477, 1995.
- CALACIURA, F. et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, p.3209-3214, 2002.
- CARVALHO, G.A.; RAMOS, H.E. Síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.1, p.83-92, 2004.
- CHANOINE, J.P. et al. Increase recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast feed infants born to iodine overloaded mothers. **Arch Dis Child**, London, v.63, p.1207-1210, 1988.
- CHU, J.W.; CRAPO, L.M. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, p.4591-4599, 2001.
- CLEMENS, P.C.; NEUMANN, R.S.J. Influence of iodine overloading on neonatal thyroid screening results. **J Endocrinol Invest**, Milano, v.12, p.841, 1989.
- CLIFTON-BLIGH, R.J. et al. Two novel mutations in the thyrotropin (TSH) receptor gene in a child with resistance to TSH. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, p.1094-1100, 1997.
- CODY, D. et al. The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.16, p.375-378, 2003.
- CONNORS, M.H.; STYNE, D.M. Transient neonatal athyreosis resulting from thyrotropin binding inhibitory immunoglobulines. **Pediatrics**, Evanston, v.78, p.287-290, 1986.
- COSTANTE, G. et al. The statistical analysis of neonatal TSH results from congenital hypothyroidism screening programs provides a useful tool for the characterization of moderate iodine deficiency regions. **J Endocrinol Invest**, Milano, v.20, p.251-256, 1997.
- DALIVA, A.I. et al. Three year follow up of borderline congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.136, p.53-56, 2000.
- DANZINGER, Y.; PERTZELAN, A.; MINOUNI, M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. **Arch Dis Child**, London, v.62, p.295-296, 1987.
- DE DEKEN, X. et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. **J Biol Chem**, Baltimore, v.275, p.23277-23283, 2000.
- DE WOLF, D. et al. Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.77, n.4, p.616-618, 1988.

DELANGE, F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency disorders and of its control. **Thyroid**, New York, v.8, p.1185-1192, 1998.

DELANGE, F. et al. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. **Acta Paediatr Suppl**, Stockholm, v.88, n.432, p.21-24, 1999.

DELANGE, F. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. **Thyroid**, New York, v.12, p.915-924, 2002.

DUBUIS, J. M. et al. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the development gap with early high dose levothyroxine treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, p.222-227, 1996.

DUMITRESCU, A.M. et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. **Am J Hum Genet**, Chicago, v.74, p.168-175, 2004.

DUNN, J.T.; DELANGE, F. Damaged reproduction: The most important consequence of iodine deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, p.2360-2363, 2001.

DUPREZ, L. et al. TSH receptor mutations and thyroid disease. **Trends Endocrinol Metab**, London, v.9, p.133-140, 1998.

DUSSAULT, J.H.; FISHER, D.A. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. **Obstet Gynecol**, Hagerstown, v.93, p.15-20, 1999.

ESTEVES, R.Z. **Determinação da excreção urinária de iodo em escolares brasileiros**. Tese (Doutoramento). São Paulo, 1997. 77f. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

EUGSTER, E.A. et al. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.144, p.643-647, 2004.

EVANS, C. et al. Potent thyrotrophin receptor-blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development. **Eur J Endocrinol**, Heidelberg, v.150, n.3, p.265-268, 2004.

FISHER, D.A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: SPERLING, M.A. **Pediatric Endocrinology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. p.161-185.

FOSTER, C.J. Amiodarone in pregnancy. **Am J Cardiol**, New York, v.74, p.307, 1994.

FRANCIS, G.; RILEY, W. Congenital familial transient hypothyroidism secondary to transplacental thyrotropin-blocking autoantibodies. **Am J Dis Child**, Chicago, v.141, p.1081-1083, 1987.

GALLAGHER, M.P. et al. Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: A problem revisited. **J Pediatr**, St. Louis, v.139, p.869-900, 2001.

GAUDINO, R. et al. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.62, p.444-448, 2005.

GLINOER, D. Pregnancy and iodine. **Thyroid**, New York, v.11, p.471-481, 2001a.

GLINOER, D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. **Horm Res**, Basel, v.55, p.109-114, 2001b.

GLORIEUX, J. et al. Useful parameters to predict the eventual outcome of hypothyroid children. **Pediatr Res**, Baltimore, v.24, n.1, p.6-8, 1988.

GLORIEUX, J.; DUSSAULT, J.H.; VAN-VLIET. Intellectual development at 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. **J Pediatr**, St. Louis, v.121, p.581-584, Oct. 1992.

GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal developmental of the hand and wrist**. 2.ed. Stanford: Stanford University Press, 1959. 256p.

GROSSO, S. et al. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. **J Endocrinol Invest**, Milano, v.21, n.10, p.699-702, 1998.

GRÜTERS, A. Congenital hypothyroidism. **Pediatr Ann**, Thorofare, v.21, n.1, p.15-28, 1992.

GRÜTERS, A. et al. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. **Hormone Res**, Basel, v.41, p.3-9, 1994.

HADDOW, J.E. et al. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. **N Engl J Med**, Waltham, v.341, p.549-555, 1999.

HANUKOGLU, A. et al. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, p.186-191, 2001.

HARADA, S. et al. Later manifestations of congenital hypothyroidism predicted by slightly elevated thyrotropin levels in neonatal screening. **Screening**, Limerick, v.3, p.181-192, 1995.

ILICKI, A.; LARSSON, A.; KARLSSON, F.A. Circulation thyroid antibodies in congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.80, p.805-811, 1991.

ISEKI, M. et al. Sequential serum measurements of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin G in transient familial neonatal hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.57, n.2, p.384-387, 1983.

KARLSSON, F.A.; DAHLBERG, P.A.; RITZEN, E.M. Thyroid blocking antibodies in thyroiditis. **Acta Med Scand**, Stockholm, v.215, p.461-466, 1984.

KEMPERS, M.J.E. et al. Central Congenital Hypothyroidism due to Gestational Hyperthyroidism: Detection Where Prevention Failed. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.88, p.5851-5857, 2003.

KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. **Arq Bras Endocrinol Mebabol**, São Paulo, v.48, n.1, p.53-61, 2004.

KOBAYASHI, H. et al. Utility of computed tomography in identifying an ectopic thyroid in infants and preschool children. **Endocr J**, Tokyo, v.52, p.189-192, 2005.

- KÖHLER, B. et al. Transient hypothyroidism and hyperthyreotropinaemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, p1563-1567, 1996.
- KREISNER, E. et al. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.59, p.361-365, 2003.
- KREISNER, E. et al. Predictors of intellectual outcome in a cohort of brazilian children with congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.60, p.250-255, 2004.
- LaFRANCHI, S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. **Thyroid**, New York, v.9, n.7, p.735-740, 1999a.
- LaFRANCHI, S. Thyroid function in the preterm infant. **Thyroid**, New York, v.9, n.1, p.71-78, 1999b.
- LAMBERG, B.A. et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.21, p.81-87, 1984.
- LARSON, C. et al. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.143, p.587-591, 2003.
- LUTON, D. et al. Management of Graves' Disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. **J Clin Endocrinol. Metab**, Bethesda, v.90, p6093-6098, 2005.
- MAGEE, L.A. et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v.172, n.4, p.1307-11, 1995.
- MAGGE, L.A. et al. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. **Neurotoxicol Teratol**, New York, v.21, p.261-265, 1999.
- MANDEL, S.J.; COOPER, D.S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, p.2354-2359, 2001.
- MATSUURA, N. et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. **N Engl J Med**, Waltham, v.11, p.738-41, 1980.
- MATSUURA, N. et al. TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. **Lancet**, London, v.1, p.14-17, 1988.
- MCDERMOTT, M.T.; RIDGWAY, E.C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, p.4585-4590, 2001.
- McKENNA, W.J. et al. Amiodarone therapy during pregnancy. **Am J Cardiol**, New York, v.51, p.1231-1233, 1983.
- McKENZIE, J.; ZAKARIJA, M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. **Thyroid**, New York, v.2, p.155-159, 1992.
- MEDEIROS-NETO G. et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. **J Clin Invest**, New York, v.97, n.5, p.1250-1256, 1996.

MEDEIROS-NETO, G.; DE LACERDA, L.; WONDISFORD, F.E. Familial congenital hypothyroidism caused by abnormal and bioinactive TSH due to mutations in the β -subunit gene. **Trends Endocrinol Metab**, London, v.8, n.1, p.15-20, 1997.

MIKI, K. et al. Transient infantile hyperthyreotropinaemia. **Arch Dis Child**, London, v.67, p.1177-1182, 1989.

MOMOTAMI, N. et al. Effects of propylthiouracil and metimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, p.3633-3636, 1997.

MOMOTANI, N. et al. Thyroid function in wholly breast feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.53, p.177-181, 2000.

MORENO, J.C. et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. **N Engl J Med**, Waltham, v.347, n.2, p.95-102, 2002.

MORREALE DE ESCOBAR, G.; OBREGON, M.J.; ESCOBAR DEL REY, F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.85, p.3975-3987, 2000.

MURPHY, N. et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: changes in the first 24 hours of postnatal life. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.89, p.2824-2831, 2004.

NASCIMENTO, M.L. et al. Avaliação do programa de rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.47, p.75-81, 2003.

NESI-FRANÇA, S. **Análise clínico-laboratorial dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná**. Curitiba, 1997. 146 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

NESI-FRANÇA, S. **Avaliação antropométrica de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por Triagem Neonatal**. Curitiba, 2006. 187 f. Tese (Doutoramento) - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente - Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

NESI-FRANÇA, S. et al. Congenital hypothyroidism screening program in the state of Paraná (Southern Brazil): an overview of 542 cases detected and evaluated since 1990. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.17, suppl 5, p.1349, 2004.

NESI-FRANÇA, S. et al. Evaluation of newborns of mothers with Graves' disease. **J Pediatr Endocrinol Metab**. Proceedings of the XVIII Annual Meeting of the Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), London, v.19, p.1863, 2006.

NIU, D-M. et al. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, London, v.90, p.69-72, 2005.

NISHIYAMA, S. et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. **Thyroid**, New York, v.14, n.2, p.1077-1083, 2004.

PANOUSOPOULOS, G. et al. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek screening program. **Eur J Nucl Med**, v.28, n.4, p.529-533, 2001.

PARK, S.M.; CHATTERJEE, V.K.K. Genetics of congenital hypothyroidism. **J Med Genet**, London, v.42, n.5, p.379-389, 2005.

PAVAN, R.; JESUS, A.M.X.; MACIEL, A.M.Z. A amiodarona e a tireóide. **Arq Bras de Endocrinol Metabol**, São Paulo, v.48, n.1, p.176-182, 2004.

PELAEZ, J. M. **Avaliação neuropsicológica de crianças com hipotireoidismo congênito**. Curitiba, 2005. 75 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

POLAK, M., et al. Congenital Hyperthyroidism: the fetus as a patient. **Horm Res**, Basel, v.65, p.235-242, 2006.

RAPAPORT, R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: Rescreen or reevaluate? **J Pediatr**, St. Louis, v.140, p.287-289, 2002.

RAPAPORT, R.; ROSE, S.R.; FREEMARK, M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. **J Pediatr**, St. Louis, v.139, p.182-188, 2001.

RAPOPORT, B. et al. The thyrotropin (TSH)-releasing hormone receptor: interaction with TSH and autoantibodies. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v.19, p.673-716, 1998.

RAY, M.; MUIR, T.M. et al. Audit of screening program for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. **Arch Dis Child**, London, v.76, p.411-415, 1997.

REFETTOFF, S. Neurological and thyroid abnormalities: complicity or coexistence. **Horm Res**, Basel, v.64, suppl 1, p.7, 2005.

ROVET, J.F.; EHRLICH, R.M.; SORBARA, D.L. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.110, p.700, 1987.

SALERNO, M. et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. **Thyroid**, New York, v.12, n.1, p.45-52, 2002.

SAVA, L. et al. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.59, n.1, p.5990-95, 1984.

SHULMAN, D.I. et al. Usefulness of serum thyrotropin-binding inhibitory index measurements in infantile hypothyroidism. **Am J Dis Child**, Chicago, v.142, p.972-974, 1988.

SILVA, L.O. et al. Hipotireoidismo congênito transitório: perfil das crianças identificadas no programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.49, p.521-528, 2005.

SIMONS, W.F. et al. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, London, v.71, p.232-234, 1994.

SMITH, V.C. et al. Hypothyroidism in a breast-fed preterm infant resulting from maternal topical iodine exposure. **J Pediatr**, St. Louis, v.149, p.566-567, 2006.

SUNTHORNTHEPVARAKUL, T. et al. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. **N Engl J Med**, Waltham, v.332, p.155-160, 1995.

TAKASU, N. et al. Transient neonatal hypothyroidism due to maternal immunoglobulins inhibit thyrotropin-binding and post-receptor processes. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.59, p.142-146, 1984.

TONACCHERA, M. et al. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin (TSH) and absent circulating thyroglobulin: evidence for a new inactivating mutation of the TSH receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.85, p.1001-1008, 2000.

TRIP, M.D.; WIERSINGA, W.; PLOMP, T.A. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. **Am J Med**, New York, v.91, p.507-511, 1991.

TYFIELD, L.A. et al. Persistent hyperthyreotropinaemia since the neonatal period in clinically euthyroid children. **Eur J Pediatr**, Heidelberg, v.150, p.308-309, 1991.

VANBESIEN, J. et al. Transient fetal hypothyroidism due to direct fetal administration of amiodarone for drug resistant fetal tachycardia. **Am J Perinatol**, New York, v.18, n.2, p.113-116, 2001.

VANDERPAS, J. et al. Endemic infantile hypothyroidism in a severe endemic goiter area of Central Africa. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.20, p.327-340, 1984.

VAN WASSENAER, A.G. et al. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications. **Thyroid**, New York, v.9, n.1, p.85-91, 1999.

VLIET, G.V. Neonatal Hypothyroidism: Treatment and Outcome. **Thyroid**, New York, v.9, n.1, p.78-84, 1999.

WADA, K. et al. Maternal hypothyroidism in autoimmune thyroiditis and the prognosis of infants. **Endocr J**, Tokyo, v.47, p.133-135, 2000.

WEBER, G. et al. Neonatal transient hypothyroidism: a etiological study. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, London, v.82, p.215-217, 1998.

WECHSLER, D. **WISC-III – Escala de inteligência Wechsler para crianças**: manual, 3.ed. Figueiredo VLM adaptação e padronização de uma amostra brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo Livraria e Editora, 2002.

WIERSINGA, W.M.; TRIP, M.D. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. **Postgrad Med J**, v.62, p.909-914, 1986.

WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY. Revised guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. **Horm Res**, Basel, v.52, p.49-52, 1999.

YANG, R. et al. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. **J Zhejiang University SCIENCE B**, v.6, n.12, p.1206-1209, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TABELA COM AS INICIAIS DE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO

TABELA A.1.1 - INICIAIS DE TODOS OS PACIENTES INCLUIDOS NO ESTUDO

N.º	INICIAIS	N.º	INICIAIS
1	A.L.P.F.	45	F.M.
2	M.F.M.	46	G.S.L.
3	F.G.	47	L.M.K
4	G.C.J.	48	A.P.O.
5	A.M.S.S.	49	C.S.V.
6	A.C.F.	50	R.R.
7	A.A.R.S.	51	A.C.P.
8	E.D.W.S.	52	M.H.V.
9	C.A.Q.S.	53	A.B.
10	K.F.	54	B.H.G.
11	P.H.M.	55	A.C.A.
12	P.M.	56	T.S.P.
13	M.R.S.	57	C.A.I.
14	W.S.P.	58	G.C.S.
15	J.C.J.	59	L.C.R.
16	C.F.	60	M.M.C.
17	G.M.K.E.	61	L.A.A.
18	M.A.B.R.	62	S.C.J.
19	J.M.S.	63	J.R.S.
20	L.B.O.	64	R.A.V.B.
21	S.A.R.S	65	A.C.A.O.
22	G.H.L.	66	V.A.S.L.O.
23	T.H.A.	67	K.A.L.
24	M.A.G.S.	68	C.R.D.
25	J.A.M.F.	69	S.F.G.
26	C.E.S.	70	S.T.M.
27	R.L.F.	71	V.G.L.
28	N.A.T.G.	72	B.V.C.
29	L.M.S.	73	F.M.C.
30	W.F.N.	74	K.N.G.
31	E.A.S.	75	E.L.A.M.
32	M.E.M.S	76	L.R.O.
33	A.P.	77	G.G.
34	T.R.O.	78	I.B.P.
35	W.B.R.	79	A.J.C.
36	M.H.P.	80	V.F.S.
37	K.H.B.	81	G.C.R.
38	E.P.	82	W.H.P.R.
39	A.G.R.P.	83	F.B.S.
40	J.D.S.	84	S.S.
41	A.D.R.	85	V.N.S.
42	S.S.	86	T.B.P.
43	R.C.	87	R.G.R.
44	Q.H.C.C.		

APÊNDICE 2

TABELAS DA VARIAÇÃO DO TSH E DO T₄

TABELA A.2.1 - VARIAÇÃO DOS VALORES DE TSH (mU/L), T₄(µg/dL) E T₄L (ng/dL) INICIAL ATÉ OS 24 MESES DOS PACIENTES DO G1B

N.	INICIAL		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES		24 MESES	
	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄
16	0,6	12,5	0,68	14,20					1,36	10,6		
17	0,65	13,5	0,01	13,9			2,48	9,60				
18	0,74	8,68	1,61	14,68			1,36	12,40				
19	1,79	11,37	1,83	14,29								
20	2	6,5										
21	2	11,6										
22	2,32	13,5	1,17	T ₄ L: 1,17								
23	2,62	7,07			3,07	14,95						
24	3,08	8,91					0,89	8,21				
25	3,21	11,78										
26	3,31	9,71			2,51	11,01						
27	3,6	8,78	2,01	8,9							4,79	9,04
28	3,73	11,03	3,94	8,40								
29	4,03	9,85									2,40	10,60
30	4,81	14,52							3,9	8,10		
31	5,07	12,9										
32	5,56	14,2	7,77	T ₄ L: 0,9					2,28	T ₄ L: 1,34	1,25	T ₄ L: 1,27
33	5,57	9,85					3,40	15,90				
34	5,82	12,34	0,14	24			2,33	14,90				
35	6,06	6,8	4,88	12,50	5,35	16						
36	6,07	11,19									2,68	12,63
37	6,81	8,15	1,24	15,20			0,54	T ₄ L: 1,31	0,91	T ₄ L: 1,27		
38	6,93	8,65	0,02	26,27	4,22	15,46						
39	6,93	8,37			3,84	9,34						
40	7,72	10,1	6,01	14,72								
41	8,56	6,79			1,29	9,68						
42	8,88	10,24	11,11	11,31			3,29	13,78			3,48	9,86
43	9,11	12,5									3,99	9,73
44	9,25	13,5	2,28	11,00	3,97	11,80						
45	9,68	8,68									5,9	9,90
46	9,85	11,37	2,34	12,5							4,06	10,00

NOTA: Em vermelho estão marcados os valores sem medicação.

TABELA A.2.2 - MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO DA VARIAÇÃO DOS VALORES DE TSH (mU/L) E T₄(µg/dL) INICIAL ATÉ OS 24 MESES DOS PACIENTES DO G1B

	INICIAL		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES		24 MESES	
	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄
Mediana	5,07	11,03	1,92	14,05	3,84	11,80	2,33	13,09	1,82	10,60	3,74	9,90
Mínimo	0,60	6,50	0,01	8,40	1,29	9,34	0,54	8,21	0,91	10,60	1,25	9,04
Máximo	9,85	19,80	11,11	26,27	5,35	16,00	3,40	15,90	3,90	10,60	5,90	12,63
Número	31	31	16	14	7	7	7	6	4	2	8	7

TABELA A.2.3 - VARIAÇÃO DOS VALORES DE TSH (mU/L), T₄(µg/dL) E T₄L (ng/dL) INICIAL ATÉ OS 8 ANOS DOS PACIENTES DO G2

N.	INICIAL		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES		24 MESES		3 ANOS		4 ANOS		5 ANOS		6 ANOS		7 ANOS		8 ANOS		
	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	
47	10,74	6,56							2,0	10,1	0,81	9,4													
48	10,79	12,35			4,84	10,14	0,005	T ₄ L: 2,04	8,5	12,8	1,94	T ₄ L: 1,31													
49	11,07	10,52	8,46	T ₄ L: 1,21	0,33	15,2	5,05	10,52	3,28	8,37	5,05	10,52													
50	11,9	7,87											5,8	9,9											
51	15,59	7,28	9,96	8,3	4,5	10,2	5,26	10,20																	
52	16,5	12,2	9,19	8,46	2,8	8,46																			
53	17,68	6,72	8,33	11,91							7,4	12,9	10	13,2	10,4	10,4	9,19	8	10,4	12,9	7,25	T ₄ L: 0,97	3,52	T ₄ L: 1,27	
54	19,74	9,73	6,65	11,22	0,03	19,1	0,93	9,5	2,1	8,15															
55	22,9	8,42	5,92	15	0,92	14,3	6,44	12,3	7,81	T ₄ L: 1,19	3,49	T ₄ L: 1,43	2,34	T ₄ L: 1,40											
56	34	15,25	0,5	16,3	0,02	18,51	2,01	9,80	2,25	10,64															
57	41,96	10,34	0,96	8,98	0,46	20,39			0,13	13,49	0,08	14,68	3,06	10,8											
58	104,75	8,6	2,04	12,84	0,17	15,69			1,55	12,8	5,22	9,76	4,81	12	5,22	9,76									
59	172	8,61	0,18	20,9	0,03	12,8	0,44	10,4	0,57	12,3	1,02	T ₄ L: 1,21	2,53	12,5	2,09	10,00									

NOTA: Em vermelho estão marcados os valores sem medicação.

TABELA A.2.4 - MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO DA VARIAÇÃO DOS VALORES DE TSH (mU/L) E T₄(µg/dL) INICIAL ATÉ OS 4 ANOS DOS PACIENTES DO G2

	INICIAL		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES		24 MESES		3 ANOS		4 ANOS	
	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄
Mediana	17,68	8,61	6,285	11,91	0,395	14,75	2,25	10,46	2,1	12,55	2,715	10,52	3,935	12	5,22	10
Mínimo	10,74	6,56	0,18	8,3	0,02	8,46	0,005	9,5	0,13	8,15	0,08	9,4	2,34	9,9	2,09	9,76
Máximo	172	15,25	9,96	20,9	4,84	20,39	6,44	12,3	8,5	13,49	7,4	14,68	10	13,2	10,4	10,4
Número	13	13	10	9	10	10	7	6	9	8	8	5	6	5	3	3

TABELA A.2.5 - VARIAÇÃO DOS VALORES DE TSH (mU/L), TT₄(µg/dL) E T₄L (ng/dL) INICIAL ATÉ OS 7 ANOS DOS PACIENTES DO G3

N.	INICIAL		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES		24 MESES		3 ANOS		4 ANOS		5 ANOS		6 ANOS		7 ANOS	
	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄
60	19,2	6,01	0,54	10,8			0,45	8,85	1,1	12,8			1,42	11,4	6,84	9,97	1,8	10,2	2,38	9,29		
61	32,7	6,29	1,77	17,7	0,28	14,8							3,99	T ₄ L: 1,45	2,8	T ₄ L: 1,58						
62	38,7	6,16	0,32	18	0,51	14,4				1,66	11,3	1,58	11,2	4,82	7,15	3,75	8,09	2,72	9,7			
63	45,05	5,57	0,08	17,03				1,27	12,19				1,73	7,23								
64	61,7	5,77	0,01	16,5			0,01	14,4	0,02	15,1	0,029	T ₄ L: 1,71	2,9	T ₄ L: 1,56	3,88	7,16						
65	71,94	1,49	1,27	16,25					0,15	17,42	0,31	18,46	2,72	15,2	5,78	16,1	2,72	15,2				
66	75	1	0,12	16,1	1,17	T ₄ L: 1,21	0,278	9,81	1,95	T ₄ L: 1,31	2,42	T ₄ L: 1,39										
67	78,5	3,47	0,59	22,26	0,13	8,29			0,02	26,9	0,02	17,8	0,44	14,52	1,91	10,7						
68	81,28	0,28	0,92	17,36			0,02	17,6	0,01	17	0,9	10,3			1,9	6,84						
69	86,34	6	1,02	14,74	0,02	20,9	0,2	11,78	0,2	10	0,05	12,82	7,2	8,9	3,47	8,5						
70	94	0,24	5,5	16,68	0,9	T ₄ L: 1,31			0,5	T ₄ L: 1,22	1,53	10,6										
71	99,6	3,07	0,41	17,92	0,03	23,71	0,06	22,99	0,09	15	0,9	14,84	3,86	13,1	1,51	12,1	1,3	12,2				
72	109,45	2,5	32,61	9,4					1,33	13,5			4,45	10,5	2,29	10	5,26	9,36	8,13	9,34	3,02	T ₄ L: 1,03
73	116	6,33	37,6	13,2	0,1	21,3	2,09	15,7	0,76	13,9	0,76	13,9			3,74	10,8	2,76	12,1				
74	117	3,39	0,02	15,6	0,01	12,2			0,37	10,7	2,17	10,9	1,23	T ₄ L: 1,18	2,13	T ₄ L: 1,54						
75	173	2,81	0,21	19,8	0,02	17,5	1,36	12,5	0,01	11,1	2,99	10,2	3,5	9,09	5,99	9,26	1,58	9,39	3,5	9,09		
76	180	3,99	10,3	10,5	0,9	15	0,31	6,24			2,36	22,3	3,41	11,27			0,43	12,76	5,7	T ₄ L: 1,72		
77	205	3,26			0,9	17,4			0,8	T ₄ L: 1,32	4,59	T ₄ L: 1,42	0,8	T ₄ L: 1,81	3,49	7,46						
78	272	4,54	5,9	11,03	0,03	22,76			0,01	16,5	0,34	15,6	2,11	13,1	3,28	12	1,8	13,3	2,66	T ₄ L: 1,55		
79	312	1,05	1,5	18,3	2,14	19,1			1,94	13,9	2,42	17,3	2,79	14	7,36	T ₄ L: 1,14	5,4	T ₄ L: 1,58				
80	312	0,87	5,59	12,5	1,58	13	13,3	T ₄ L: 1,32			0,85	T ₄ L: 1,21	1,41	T ₄ L: 1,53	2,53	10,3						
81	334	2,23	0,68	14	0,14	15,9			0,11	11,2	0,47	11,4	0,03	15,2	1,91	9,56	1,6	8,6				
82	369	1,68	0,1	21,2	0,05	T ₄ L: 1,41			0,6	12,8	1,87	T ₄ L: 1,36			2,17	T ₄ L: 1,32						
83	370	2,18	0,08	22,53	1,9	11,52			1,31	13	4,32	9,3										
84	392	1,5	0,28	13,6	1,45	11					0,29	11,54										
85	485	0,58	3,25	16,5	0,01	17,6			2,89	15,6	1,86	T ₄ L: 1,83	1,3	10,5								
86	572	0,25	64,3	6,09	5,03	9,96	2,24	11,3	0,01	17,1	0,23	T ₄ L: 1,19	5,27	7,99	1,97	T ₄ L: 1,44						
87	592	0,88	6,21	19,19	1,99	18,7	0,9	14,7	6,41	13,4	2,43	12,2	4,51	10								

NOTA: Em vermelho estão marcados os valores sem medicação.

TABELA A.2.6 - MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO DA VARIAÇÃO DOS VALORES DE TSH (mU/L) E T₄(µg/dL) INICIAL ATÉ OS 6 ANOS DOS PACIENTES DO G3

	INICIAL		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES		24 MESES		3 ANOS		4 ANOS		5 ANOS		6 ANOS	
	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄	TSH	T ₄
Mediana	116,5	2,655	0,92	16,5	0,395	15,9	0,45	12,345	0,5	13,7	1,53	11,54	2,85	10,5	2,53	10	2,38	10,9	4,6	9,215
Mínimo	19,2	0,24	0,01	6,09	0,01	8,29	0,01	6,24	0,01	10	0,02	7,23	0,03	7,15	1,51	6,84	0,43	8,6	2,66	9,09
Máximo	592	6,33	64,3	22,53	5,03	23,71	13,3	22,99	6,41	26,9	4,59	22,3	7,2	15,2	7,36	16,1	5,4	15,2	8,13	9,34
Número	28	28	27	27	22	19	13	12	23	20	27	19	20	15	19	15	11	10	4	2

APÊNDICE 3

TABELA COM OS ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CONFORME OS DIFERENTES VALORES INICIAIS DE T₄

TABELA A.3.1 - ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CONFORME OS DIFERENTES VALORES INICIAIS DE T₄

continua

	CRITÉRIO	SENSIBILIDADE (95% IC)	ESPECIFICIDADE (95% IC)
<	0,24	0	100
≤	0,24	2,4	100
≤	0,25	4,9	100
≤	0,28	7,3	100
≤	0,58	9,8	100
≤	0,87	12,2	100
≤	0,88	14,6	100
≤	1	17,1	100
≤	1,05	19,5	100
≤	1,49	22	100
≤	1,5	24,4	100
≤	1,68	26,8	100
≤	2,18	29,3	100
≤	2,23	31,7	100
≤	2,5	34,1	100
≤	2,81	36,6	100
≤	3,07	39	100
≤	3,26	41,5	100
≤	3,39	43,9	100
≤	3,47	46,3	100
≤	3,99	48,8	100
≤	4,54	51,2	100
≤	5,57	53,7	100
≤	5,77	56,1	100
≤	6	58,5	100
≤	6,01	61	100
≤	6,16	64,3	97,8
≤	6,29	65,9	97,8
≤	6,33	68,3	97,8
≤	6,50	69,5	97,8
≤	6,56	70,7	97,8
≤	6,72*	73,2	97,8
≤	6,79	73,2	95,7
≤	6,80	73,2	93,5
≤	7,07	73,2	91,3
≤	7,28	75,6	91,3
≤	7,87	78	91,3
≤	8,15	78	89,1
≤	8,37	78	87
≤	8,42	80,5	87

TABELA A.2.1 - ÍNDICES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CONFORME OS DIFERENTES VALORES INICIAIS DE T₄

		conclusão	
	CRITÉRIO	SENSIBILIDADE (95% IC)	ESPECIFICIDADE (95% IC)
≤	8,60	82,9	84,8
≤	8,61	85,4	84,8
≤	8,65	85,4	82,6
≤	8,68	85,4	80,4
≤	8,78	85,4	78,3
≤	8,91	85,4	76,1
≤	9,71	85,4	73,9
≤	9,73	87,8	73,9
≤	9,85	87,8	71,7
≤	10,10	87,8	69,6
≤	10,24	87,8	67,4
≤	10,33	87,8	65,2
≤	10,34	90,2	65,2
≤	10,40	92,7	60,9
≤	10,52	92,7	60,9
≤	10,60	92,7	58,7
≤	10,70	92,7	56,5
≤	11,03	92,7	54,3
≤	11,19	92,7	52,2
≤	11,20	92,7	50
≤	11,37	92,7	47,8
≤	11,40	92,7	45,7
≤	11,60	92,7	41,3
≤	11,70	92,7	39,1
≤	11,78	92,7	37
≤	11,80	92,7	34,8
≤	12,20	95,1	32,6
≤	12,34	95,1	30,4
≤	12,35	97,6	30,4
≤	12,37	97,6	28,3
≤	12,48	97,6	26,1
≤	12,50	97,6	23,9
≤	12,90	97,6	19,6
≤	13,00	97,6	17,4
≤	13,50	97,6	13
≤	13,80	97,6	10,9
≤	14,20	97,6	8,7
≤	14,52	97,6	6,5
≤	15,25	100	6,5
≤	16,00	100	4,3
≤	19,80	100	2,2
≤	24,90	100	0

ANEXOS

ANEXO 1

**TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR**



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, 05 de julho de 2004.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Carla Cláudia Pavan Senn
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **“DISFUNÇÃO TIREOIDIANA TRANSITÓRIA NEONATAL DETECTADA POR TRIAGEM NEONATAL”**, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de julho de 2004. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Protocolo CEP/HC 864.094/2004-06

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 05 de janeiro de 2005.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador Do Comitê De Ética Em Pesquisa
Em Seres Humanos Do Hospital De Clinicas/UFPR

ANEXO 2

DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO DOS PAIS DOS PACIENTES



Unidade de Endocrinologia Pediátrica
 Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná
 Rua Padre Camargo, 250 Alto da Glória
 Tel/Fax: 262-3837

DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO

Prezados pais ou responsáveis:

Está-se realizando uma reavaliação das crianças que fazem tratamento por hipotireoidismo congênito, diagnosticado pelo teste de rastreamento neonatal ("teste do pezinho"). O objetivo deste estudo é reavaliar os casos de hipotireoidismo congênito transitório das crianças que já receberam alta da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas. Serão utilizados os dados de prontuários médicos, e serão realizados exames de sangue para dosagens de hormônios, radiografia das mãos, além do teste de QI (para avaliar a inteligência).

A participação neste estudo é voluntária. Tem-se a liberdade de recusar a participação no estudo, ou retirar o consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do atendimento, o qual está assegurado.

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza dos procedimentos citados. Declaro ainda que concordo que o(a) menor _____ faça parte do grupo de crianças do projeto intitulado: "**DISFUNÇÃO TIREOIDIANA TRANSITÓRIA NEONATAL DETECTADA POR TRIAGEM NEONATAL**".

Estou ciente de que poderei retirar o(a) menor acima citado(a), se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me foram dados.

Assinatura da mãe ou responsável: _____

Endereço: _____

Data: _____

Dr.^a Carla Cláudia Pavan Senn

ANEXO 3
DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO
DOS PAIS DOS IRMÃOS DOS PACIENTES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DECLARAÇÃO**

Declaro que fui suficientemente informado a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza dos procedimentos.

Declaro ainda que concordo com a participação do meu filho _____
_____ no grupo controle de crianças normais da pesquisa intitulada "AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM CRIANÇAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO".

Estou ciente de que poderei interromper a participação de meu filho na pesquisa a qualquer momento sem justificar a minha decisão.

Assinatura do Responsável

Pesquisador

Data ___ / ___ / ___

ANEXO 4
DECLARAÇÃO DE RECONVOCAÇÃO DOS PACIENTES



Unidade de Endocrinologia Pediátrica
Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná
Rua Padre Camargo, 250 Alto da Glória
Tel/Fax: 262-3837

Senhores Pais,

Seu filho está sendo reconvocado para consulta médica na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas - UFPR.

Esta consulta tem o objetivo de reavaliar as crianças que tiveram o teste do pezinho alterado e já receberam alta e verificar se estas crianças estão com o crescimento e o desenvolvimento normais.

A criança fará exames de sangue, radiografia das mãos para idade óssea e consulta com psicóloga especializada para avaliação do desenvolvimento intelectual.

Para agendar a consulta, ligue para a secretaria Neuza: 041-3262-3837.

Atenciosamente,

Dr^a. Carla Cláudia Pavan Senn

Unidade de Endocrinologia Pediátrica do
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Data ___ / ___ / ___

ANEXO 5
EDITAL CNPq n.º 019/2004



Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Diretoria de Programas Temáticos e Setoriais
Coordenação-Geral do Programa de Pesquisa em Saúde
Coordenação do Programa de Pesquisa em Saúde
PROGRAMA BÁSICO DE MEDICINA

Luiz de Lacerda Filho
 Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Pediatria
 Rua General Carneiro, 181 - 14o. andar, Centro
 80060900 Curitiba-PR

Of. DPH - 01/2005

Brasília, 06 de junho de 2005

Processo: 476226/2004-0 Comitê de Assessoramento: MD Modalidade: APQ

Referência: Edital CNPq nº 019/2004 - Universal
Instituição: Departamento de Pediatria / Universidade Federal do Paraná
Projeto: "DISFUNÇÃO TIREOIDIANA TRANSITÓRIA NEONATAL DETECTADA POR TRIAGEM NEONATAL"

Com base na recomendação do Comitê de Assessoramento e de acordo com o estabelecido no Edital CNPq nº 019/2004 - Universal, a Diretoria Executiva do CNPq aprovou a concessão do auxílio financeiro no montante abaixo discriminado. A aplicação dos recursos financeiros deverá ser realizada no prazo máximo de 24 (vinte e quatro) meses a partir da primeira liberação.

Valor Aprovado: R\$ 5.000,00

No anexo 1 estão as orientações para acesso e emissão do Termo de Concessão e Aceitação e para informação da conta vinculada. No anexo 2 está a solicitação de abertura de conta corrente tipo "B" do Tesouro Nacional.

Após a leitura das condições gerais e preenchimento dos itens em branco (exceto data), solicitamos encaminhar ao CNPq três vias, assinadas e rubricadas, do referido Termo dentro do prazo máximo de 15 (quinze) dias a contar desta correspondência. Uma via será restituída após a assinatura pelo CNPq. Caso V. Sa. não devolva o Termo no prazo estipulado, o auxílio será cancelado.

A prestação de contas e o relatório técnico do projeto devem ser apresentados ao CNPq até 60 (sessenta) dias após o término das atividades. Advertimos que a existência de pendência técnica (relatório técnico não remetido) ou financeira (prestação de contas vencida referente a auxílios anteriores), impedem a implementação de auxílios.

Colocamo-nos à disposição para prestar outros esclarecimentos, lembrando que as correspondências deverão ser remetidas para o endereço abaixo, com o nome completo de V.Sa. e número do processo a que se refere.

Atenciosamente,

MANOEL BARRAL NETTO
 Diretor de Programas Temáticos e Setoriais

Endereço: SEPN QD.509 BLOCO A - ED.NAZIR I - SALA 105. BRASÍLIA, DF. 70750501
 E-mail: COSAU@CNPQ.BR

ANEXO 1: Orientação para emissão do Termo de Concessão e Aceitação, e para informação da conta vinculada.

ANEXO 2: Solicitação de abertura de conta tipo "B".

OBS: O manual de Prestação de Contas encontra-se a disposição de V.Sa. no site do CNPq. <http://www.cnpq.br/formularios/formgerais.htm>.

ANEXO 6
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DE PACIENTES
COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
1.ª CONSULTA

Data: ___/___/___

Nome: _____ Registro _____ Idade _____

Encaminhado por: _____

Idade com a qual foi submetido à triagem: _____

Local de coleta: _____

Idade com a qual soube do resultado do exame: _____

H.M.A. _____

H.M.P. Malformações associadas SIM () NÃO ()

Quais: _____

Outros: _____

A.G.O.

MÃE: - Pré-Natal SIM () NÃO ()

- Doença na gestação SIM () NÃO ()

Qual: _____

- Drogas na gestação () iodo

() antitireoideanos

() lítio

() contrastes iodados

() outros _____

RN Idade gestacional: _____

Peso: _____ Comprimento _____ PC _____

Apgar: _____

Parto: _____ Apresentação _____

Intercorrências SIM () NÃO ()

Quais: _____

Queda umbilical _____

Icterícia SIM () NÃO () Duração _____

Dificuldade de sucção SIM () NÃO () Duração _____

Obstipação SIM () NÃO () Duração _____

Sono Excessivo SIM () NÃO () Duração _____

Consulta após alta do Berçário SIM () NÃO () Idade _____ N.º _____

Suspeita de hipotireoidismo SIM () NÃO ()

Quem suspeitou: _____

A.I. _____

ALIMENTAÇÃO: _____

D.P.M.: (vide DENVER) _____

Q.R.O.A.: _____

H.M.F. - Doença tireoideana, DPE, retardo mental, surdo-mudez.

	Idade	Estatura	Peso	Saúde
Pai				
Mãe				
Irmãos				

	Vivo	Falecido	Saúde
Avô Paterno			
Avó Paterna			
Avô Materno			
Avó Materna			
Tios			
Primos			
Bisavô Paterno			
Bisavó Paterna			
Bisavô Paterno			
Bisavó Paterna			
Bisavô Materno			
Bisavó Materna			
Bisavô Materno			
Bisavó Materna			

EXAME FÍSICO

Peso: () P=FC: _____ FR: _____
 Estatura: () Temperatura: _____
 Perímetro cefálico: () PA: _____

Marque com um **X** no que está prespente:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> choro rouco | <input type="checkbox"/> pele fria |
| <input type="checkbox"/> macroglossia | <input type="checkbox"/> palidez |
| <input type="checkbox"/> font.post.ampla (> 1cm diâmetro) | <input type="checkbox"/> livedo reticularis |
| <input type="checkbox"/> icterícia prolongada (> 7 dias) | <input type="checkbox"/> pele infiltrada |
| <input type="checkbox"/> abdome globoso | <input type="checkbox"/> base nasal alargada |
| <input type="checkbox"/> hérnia umbilical | <input type="checkbox"/> hipertelorismo ocular |
| <input type="checkbox"/> hipotonia | <input type="checkbox"/> obstipação |
| <input type="checkbox"/> bócio | <input type="checkbox"/> dificuldade às mamadas |
| <input type="checkbox"/> hipoatividade | <input type="checkbox"/> outros |

	Normal	Alterado
Cabeça		
Pescoço/Tireóide		
Tórax		
Abdome		
Pele		
Desenvolvimento Sexual		

DISCUSSÃO E HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

EXAMES SOLICITADOS:

MEDICAÇÃO/ORIENTAÇÃO:

RETORNO: _____

PROCEDIMENTO NA PRÓXIMA CONSULTA:

ASSINATURA: _____

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
EXAMES COMPLEMENTARES

EXAMES OBRIGATÓRIOS:

1. TESTES DE TRIAGEM NEONATAL:			
	1.º	2.º	3.º
Data			
TSH			
T ₄			

2. DOSAGENS SÉRICAS INICIAIS:	Valor de Referência	Data
T ₃		
T ₄		
T ₄ Livre		
TSH		

3. CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE (2-3 anos)

4. PSICOMETRIA

Idade: _____

Resultados: _____

EXAMES EVENTUAIS

1. Idade óssea
2. Dosagem de globulina ligadora de tiroxina
3. Teste TRH
4. Dosagem de anticorpos bloqueadores da tireóide
6. Hemograma
7. Outros

ROTINA DE ATENDIMENTO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

AVALIAÇÃO INICIAL

1. Atendimento de acordo com protocolo de 1.^a consulta (Assistente Social, pré-consulta com Enfermagem, Consulta Médica)
2. Orientação aos pais
3. Iniciar tratamento com l -T₄ 10-15 µg/Kg/dia
4. Registrar na planilha de pacientes de hipotireoidismo congênito
5. Colher amostra de sangue para dosagens hormonais – T₄ total, T₄ livre e DNA da criança e da mãe, DNA do pai, guardar 1ml de soro da mãe e da criança para TRAb
6. Enviar carta para Prefeitura e ao pediatra da cidade de origem
7. Preencher APAC de frequência da FEPE e pedir para um responsável assinar
8. Termo de consentimento para estudo de DNA
9. Encaminhar para entrevista com psicologia
10. Se o paciente deseja receber l -T₄ pela Secretaria da Saúde:
 - a) Solicitar CPF do paciente
 - b) Cópia do teste do pezinho ou outro exame com TSH elevado
 - c) Justificativa de início do uso da medicação
 - d) Receita em 2 vias carbonadas, para 3 meses:
 - e) Preencher laudo da Secretaria da Saúde (SME)

PRIMEIRO RETORNO (30 dias após início do tratamento)

- Avaliação clínica (ver regressão de sinais clínicos)
 - Colher T₄ total T₄ livre eTSH
 - Conduta:
- 1) Exames iniciais confirmatórios (TSH > 10mU/L ou T₄ < 6,5µg/dL) - manter tratamento

RETORNOS SUBSEQÜENTES

1. Periodicidade: mensais até 6 meses, bimestrais até 1 ano, a cada 3 a 4 meses até 2 anos, após esta idade 6 em 6 meses ou intervalo menor se necessário
2. Avaliação clínica e antropométrica (peso, estatura, perímetro cefálico).
3. Adequação da dose
 - Parâmetros clínicos
 - T₄ TSH a cada 1 ou 2 consultas - manter T₄ sérico entre 10-16µg/dl, T₄ livre entre 1,4-2,0ng/dl e TSH < 5µU/ml até 2 anos
4. Preencher APAC em cada consulta e pedir para um responsável assinar
5. Preencher SME e receita para 3 meses quando o paciente estiver recebendo medicação pela Secretaria da Saúde
6. AVALIAÇÃO DE DPM:
 - DENVER até 1a
 - Psicometria com psicóloga: Teste CAT/CLAMS com 1 ano, 2 anos e 3 anos; WIPPSI-R com 5 anos e WISC-III com 7 anos e 9 anos
7. AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA:
 - Após 2 anos e 6 meses- suspender medicação 30 dias e pedir cintilografia de tireóide (orientar para só suspender a medicação após marcar a data da cintilografia)
 - Na data da cintilografia comparecer na UEP, mesmo que não tenha consulta marcada, para avaliação clínica quanto a sinais de hipotireoidismo e presença de bócio
 - Colher T₄ total e T₄ livre, TSH e tireoglobulina
 - Ecografia – nos pacientes com diagnóstico cintilográfico de agenesia
 - Reiniciar medicação até resultados dos exames
 - De acordo com os resultados: teste do perclorato, dosagem de iodo salivar, estudo genético.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)