



ARTIGO ORIGINAL

Resultados preliminares de um programa de detecção precoce para o hipotireoidismo congênito

Congenital hypothyroidism screening program: preliminary results

Marilza L. Nascimento^{1,2}, Paulo C. A. Silva¹, Genoir Simoni¹, Giovanni S. Lobo², Charles D. Souza²

Resumo

Objetivo: Os autores têm por objetivo relatar os primeiros resultados do programa de detecção precoce de hipotireoidismo congênito (HC), realizado no período de julho de 1993 a dezembro de 1994 no estado de Santa Catarina.

Métodos: Foram estudados todos os lactentes triados para HC pelo Laboratório Central de Saúde do Estado de Santa Catarina (LACEN), no período de julho de 1993 a dezembro de 1994. Foi coletada uma amostra de sangue em papel filtro para dosagem de TSH por imunofluorimetria, em triplicata. Na persistência de valores de TSH acima dos de corte, após a reconvocação, os pacientes foram encaminhados para avaliação especializada.

Resultados: Dos 135.865 nascimentos ocorridos neste período, foram triadas 82.709 crianças com idade de 0 a 60 dias (61%). Das 82.709 amostras, 304 tiveram resultados anormais (TSH em sangue do cordão > 30µU/ml; de 2 a 7 dias > 20µU/ml; acima de 7 dias > 10µU/ml) e destes, 34 tiveram diagnóstico de HC. A média de idade na primeira consulta foi de 45 dias.

Conclusões: A prevalência observada (1:2500) foi maior que a mundial, provavelmente devido a alguns casos de hipotireoidismo congênito transitório. Contudo, a distribuição por sexos (2:1) foi semelhante à descrita na literatura. As manifestações clínicas eram inespecíficas, o que reforça a necessidade do programa. Esforços estão sendo feitos para aperfeiçoar a estrutura do programa no intuito de iniciar a terapêutica o mais precocemente possível.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(3):176-179: hipotireoidismo congênito, triagem neonatal, nível de corte.

Abstract

Objective: The authors report early results of a screening program for Congenital Hypothyroidism in Santa Catarina, Brazil.

Methods: All the assays (82.709) analysed by *Laboratório Central (LACEN)* between July 1993 and December 1994 were studied. A blood sample was collected on filter paper for serum Thyroid Stimulating Hormone (TSH) measurement by fluoroimmunoassay, in triplicate. All children who had persistent abnormal TSH values (cord blood: TSH > 30 µU/ml; from 2 to 7 days: >20 µU/ml; older than 7 days: > 10 µU/ml) were recalled for clinical evaluation.

Results: Out of 82.709 infants aged from 0 to 60 days (40% of the deliveries in this period), 304 presented abnormal results of TSH and 34 were confirmed as Congenital Hypothyroidism. The mean age of beginning the treatment was 45 days of life.

Conclusions: The prevalence (1:2500) was higher than that observed in other countries, probably because some children had Transient Congenital Hypothyroidism. Nevertheless, sex prevalence was similar to that described in the literature. Clinical manifestations were inespecific which reinforces the importance of this kind of screening. Efforts have been done to improve the program in order to begin earlier treatment.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(3):176-179: congenital hypothyroidism, neonatal screening, cut off level.

Introdução

O hipotireoidismo congênito (HC) consiste num distúrbio metabólico sistêmico, caracterizado por uma secreção inadequada de hormônios tireoidianos, provocada por alterações funcionais e/ou anatómicas, e, mais raramente, por uma resistência periférica¹.

É uma causa de retardo mental grave e facilmente evitável, desde que seja diagnosticada e tratada precocemente²⁻⁶.

A primeira descrição de uma criança com este distúrbio foi feita por Thomas Curling na Grã-Bretanha em 1850⁷.

As dificuldades para o diagnóstico clínico precoce do HC se devem a ausência ou mesmo inespecificidade dos sinais e sintomas no período neonatal. O diagnóstico clínico precoce do HC é incomum. Os sinais e sintomas encontrados são: fontanela posterior aberta, icterícia prolongada,

1. Serviço de Endocrinologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão.
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Santa Catarina.

choro rouco, macroglossia, hérnia umbilical, hipotonia, problemas na deglutição, constipação, pele moteada, fácies típica, entre outros. A apresentação desses sinais faz-se de forma variada, mas muitas vezes eles estão ausentes^{3,6,7}. A ausência ou reduzida aparência dos sintomas poderia ser explicada pela passagem de parte de hormônio tireoidiano materno pela placenta e por um aumento nos níveis cerebrais no recém-nascido de tiroxina desiodase⁷.

Face a esse panorama de dificuldade diagnóstica e por a terapêutica de reposição ter de ser introduzida precocemente a fim de evitar alterações neurológicas, se faz necessário um programa para detecção precoce do HC.

Os primeiros passos para o rastreamento do HC foram dados nas décadas de 60 e 70 com o conhecimento da fisiologia neonatal da tireóide e com a disponibilidade de métodos de radioimunoensaio altamente sensíveis para a avaliação das concentrações de T4 e TSH⁷.

Em 1974 foi aplicado à população o primeiro programa para pesquisa do HC, em Quebec, no Canadá, por Dussault e colaboradores. Atualmente o *screening* neonatal para detecção de desordens metabólicas genéticas é rotina nos Estados Unidos e Canadá e está sendo concretizado em outros países como a maioria da Europa Ocidental e Escandinávia, bem como no Japão, Israel, Austrália e Nova Zelândia^{5,7}. Em Santa Catarina o mesmo foi instituído em julho de 1992.

O objetivo dos autores é relatar os resultados preliminares do programa de detecção precoce para hipotireoidismo congênito no estado de Santa Catarina, referente ao período de julho de 1993 a dezembro de 1994.

Material e Métodos

O tipo de estudo efetuado foi transversal descritivo com eixo temporal histórico. A população estudada abrangeu todos os lactentes que foram triados para hipotireoidismo congênito pelo Laboratório Central da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina (LACEN), no período de julho de 1993 a dezembro de 1994.

A técnica utilizada para realização do teste consiste na coleta de sangue capilar em papel filtro (FITEC® especial com espessura de 2,27 mm, gramatura 105-110g/m², liner 100% algodão). Sendo quantificado o TSH por imunofluorimetria em um 1232 Delfia® Fluorometer, empregando-se um Kit Delfia® neonatal TSH.

Os valores de corte considerados segundo a faixa etária foram: sangue do cordão: TSH \geq 30 μ U/ml; 2 a 7 dias: TSH \geq 20 μ U/ml; > 7 dias: TSH \geq 10 μ U/ml^{8,9}.

Ao serem observados níveis de TSH acima dos valores de corte, estes foram repetidos duas vezes com a primeira amostra, reconvocados se necessário, para segunda amostra em papel filtro. Persistindo valores de TSH elevados, estes foram encaminhados para avaliação do endocrinologista pediátrico no Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis, Santa Catarina, procedendo-se então à dosa-

gem de T₄ ou T₄ livre e TSH em sangue venoso, bem como instituição do tratamento e acompanhamento.

As variáveis consideradas neste estudo foram: (1) número de municípios participantes do programa durante sua evolução; (2) número de crianças triadas; (3) frequência do hipotireoidismo congênito; (4) níveis de TSH; (5) número de reconvocados e hipotireóides segundo a faixa etária; (6) manifestações clínicas; (7) idade da instituição do tratamento.

As limitações observadas foram: (1) coleta tardia da primeira amostra; (2) associação com o programa de fenilcetonúria; (3) atraso no encaminhamento ao endocrinologista; (4) dificuldade de realização imediata dos exames para esclarecimento etiológico; (5) informatização limitada do LACEN.

Resultados

No estudo realizado, compreendendo o período de julho de 1993 a dezembro de 1994, foram analisados os testes de 82.709 crianças com menos de três meses de idade (100% dos exames realizados pelo LACEN neste período). A porcentagem de adesão dos municípios ao programa é demonstrada na Figura 1. Dos 135.685 nascimentos registrados no Estado, o programa cobriu cerca de 61%.

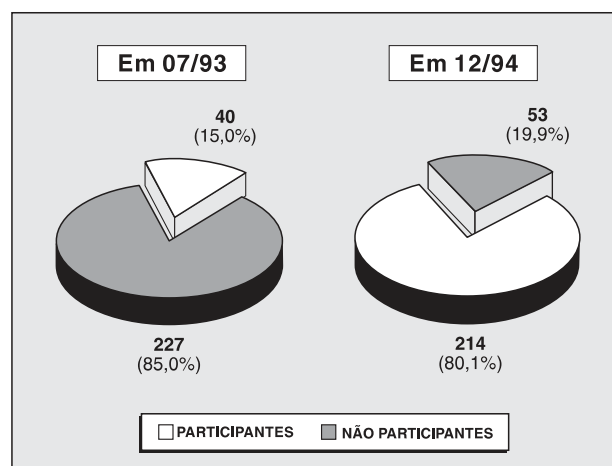


Figura 1 - Número total de municípios participantes do programa de detecção precoce do hipotireoidismo congênito

A relação entre falso-positivos e hipotireóides confirmados foi de 8:1 e 79% das amostras foram obtidas após o sétimo dia de vida (Figura 2). A prevalência do hipotireoidismo congênito foi de 1:2500 recém-nascidos, sendo maior no sexo feminino (2:1).

Foram triados 82.709 recém-nascidos, sendo reconvocados 304. Destes, 262 normalizaram o TSH na segunda coleta, 42 casos foram encaminhados para avaliação clínica e laboratorial, dos quais 34 estão sendo tratados como hipotireóides.

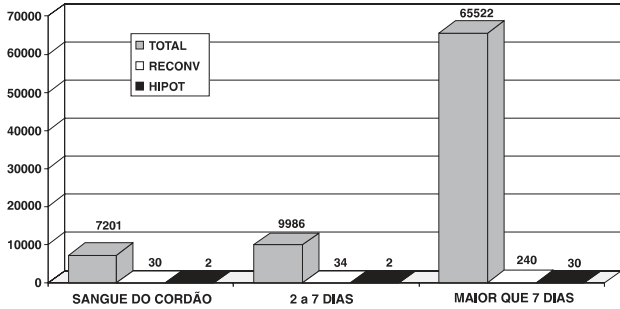


Figura 2 - Total de recém-nascidos triados, reconvocados e hipotireóides segundo a faixa etária de realização do teste

Os níveis de TSH nos casos de hipotireoidismo congênito variaram de 13,1 a 467,0 µU/ml (Figura 3).

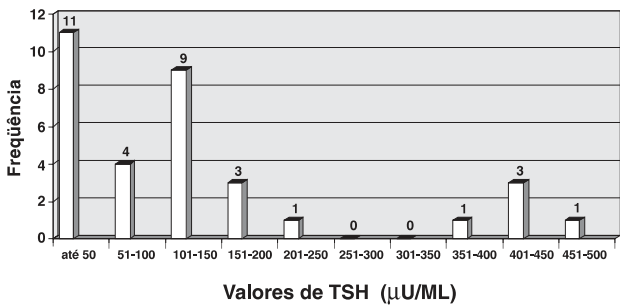


Figura 3 - Níveis de TSH nos casos de hipotireoidismo congênito

Todas as crianças sob tratamento apresentavam alguma manifestação clínica (Figura 4).

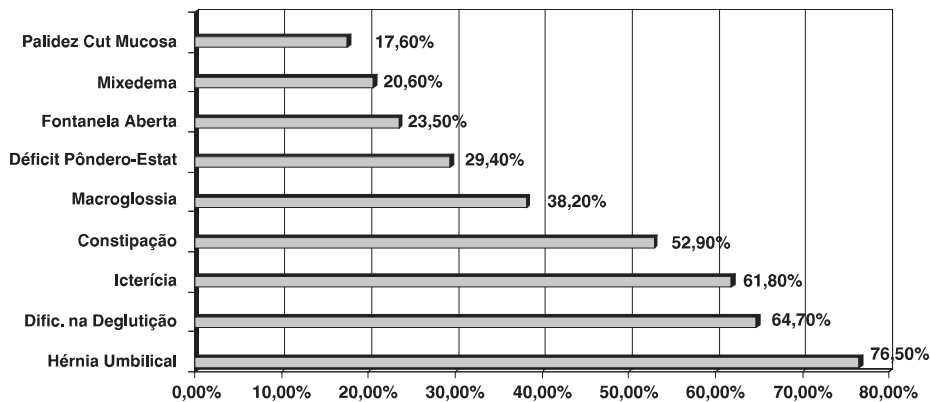


Figura 4 - Manifestações clínicas mais frequentes na primeira consulta

O tempo médio para início do tratamento foi de 45 dias, o mínimo de 19 e o máximo de 165 dias.

Discussão

A maioria das crianças da Europa Oriental, América do Sul, Ásia e África não têm acesso a programas de detecção precoce de HC¹⁰.

Em Santa Catarina, este programa bem como o da fenilcetonúria (conhecido como “Teste do Pezinho”), foi regulamentado a partir de julho de 1992, baseado na lei 6.762 de maio de 1986.

A prevalência mundial é de 1:4.000, ocorrendo variações regionais como 1:1.000 no Paquistão à 1:5.500 no Japão^{5,7,9,11,12}, enquanto em Santa Catarina foi de 1:2.500 recém-nascidos. Possivelmente, algumas das 34 crianças diagnosticadas neste programa tenham hipotireoidismo transitório, sendo que aos 3 anos de idade será interrompido o tratamento para definição etiológica^{5,12}.

A proporção de HC quanto ao sexo feminino e masculino de 2:1 também foi relatada por Dussault^{3,14,15}.

Segundo trabalho elaborado por Fisher (1986), o TSH foi menor do que 20 µU/ml entre 4,1 e 8,3% dos casos, enquanto que nesta casuística o TSH foi menor do que 20 µU/ml em 11,8% dos casos.

As manifestações clínicas observadas na presente amostra encontram-se em muitos recém-nascidos com diferentes doenças, demonstrando as dificuldades clínicas do diagnóstico do hipotireoidismo congênito. Nenhuma das crianças foi encaminhada para realização do teste devido às manifestações clínicas. Menos de 5% das crianças são diagnosticadas clinicamente antes da realização do *screening*, enquanto 15-20% têm sinais sugestivos quando cuidadosamente examinadas com 4 a 6 semanas de vida¹⁰.

O tempo médio de início do tratamento em outros programas é: Quebec-25 dias, Oregon-41 dias, Massachusetts-22 dias, Pittsburgh-18 dias e Toronto-30 dias¹⁵. Neste

programa, o tempo médio de início do tratamento é de 45 dias, o qual, embora seja superior à média daqueles programas, ainda está abaixo do período crítico que é considerado de 3 meses de idade, após os quais a criança, sem a terapia hormonal, passa a apresentar danos irreversíveis, principalmente no que tange ao seu desenvolvimento neuropsicomotor^{10,15}.

Ressaltamos a possibilidade de que alguns casos de HC de causa hipotalâmica-hipofisária (T₄ baixo com TSH baixo) terem passado despercebidos, uma vez que o rastreamento foi feito baseado no TSH^{5,7,12,15,16}. A incidência de hipotireoidismo secundário é de 1:50.000 a 1:150.000 recém-nascidos e os sinais clínicos são usualmente modestos, exceto para o retardo no crescimento e maturação óssea. O prognóstico mental é bom^{17,18}.

Entretanto, mesmo os programas de rastreamento com experiência não são perfeitos, de modo que o médico deve manter-se atento quanto à possibilidade de aparecimento de um quadro de hipotireoidismo não diagnosticado pelo *screening*^{2,19}.

Além disso, enfatizamos a necessidade da permanente avaliação dos resultados discrepantes, como alguns encontrados nesta casuística, que refletem problemas conjunturais do programa de *screening* que devem ser corrigidos, como a realização tardia do teste e o atraso no encaminhamento das crianças ao médico. É relevante o fato de que não apenas um programa eficiente de *screening* garantirá o sucesso na prevenção dos danos causados pelo HC, pois faz-se necessário o tratamento imediato e um acompanhamento permanente do paciente a fim de manter o eutireoidismo. Torna-se injustificável que essas crianças não venham a ter as mesmas perspectivas de uma criança não afetada.

Agradecimentos

Agradecemos à Léa Ruhland, Tânia Miranda de Miranda, Nilscéa Santos de Oliveira Cruz, ao LACEN e a todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Knobel M, Medeiros Neto G. Hipotireoidismo. In: Wajchenberg LB, ed. Tratado de Endocrinologia Clínica. 1ª ed. São Paulo: Livraria Roca, 1992. p.318-319.
2. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism. Prevalence of missed cases. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:881-90.
3. Gruters A. Congenital hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992; 21:15-28.

4. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, Mecre JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124:903-09.
5. Lafranchi S. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Thyroid* 1993; 3:257-62.
6. Postellon DC. Diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism. *Compr Ther* 1983; 9:41-44.
7. Dussault JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Clin Lab Med* 1993; 13:645-52.
8. Walfish PG. Thyroid function in pediatrics. In: Hicks JM, Boecks, ed. *Pediatric Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders, 1984. p.170.
9. Harada S, Ichihara N, Arai J, et al. Later manifestations of congenital hypothyroidism predicted by slightly elevated thyrotropin levels in neonatal screening. *Screening* 1994; 86:1-12.
10. Fisher DA. Clinical review 19 - Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol and Metab* 1991; 72:523-29.
11. Lakhani M. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Pakistan. *JPMA* 1989; 39:282-84.
12. Klein RZ, Mitchell ML. Hypothyroidism in infants and children. In: Werner and Ingbar's, ed. *Thyroid*. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.984-10.
13. Delange F, Beckers C, Hofer R et al. Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. In: Burrow GN, Dussault JH, ed. *Neonatal Thyroid Screening*. New York: Raven Press; 1980. p.107.
14. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP et al. Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening on one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94:700.
15. Fisher DA. Neonatal thyroid screening. *Pediatr Clin North Am* 1978;25:423-30.
16. Ehrlich RM. Congenital Hypothyroidism. A Current Review of Pediatric Endocrinology. San Diego: Sero Symposia, 1995:21-25.
17. Foley Jr TP. Congenital hypopituitarism. In: Dussault JH, Walker, ed. *Congenital Hypothyroidism*. New York: Dekker; 1983. p.311-48.
18. Miyai K. Defect in hypothalamic-pituitary function. In: Delange F, Fisher DA, Malvalux P, ed. *Pediatric Thyroidology*. Basel: Karger, 1985. p.143-53.
19. Willi SM, Moshang T. Dilemas diagnósticos: resultados dos testes de rastreamento para hipotireoidismo congênito. *Clin Pediatr Am Norte* 1991; 3:589-01.

Endereço para correspondência:

Dra. Marilza L. Nascimento
Hospital Infantil Joana de Gusmão
Rua Rui Barbosa, 152 - Agrônômica
CEP 88000-000 - Florianópolis - SC
Fone: (048) 228.9000 - ramal 141 - Fax: (048) 228.1822