HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Flávia Beatriz Neves da Silva

Aluna do curso de Pós Graduação "Lato Sensu" em Hormônios

Setembro/2012

Resumo

A Tireóide é uma glândula bilateral e bilobulada presente em todos os vertebrados, com a característica de captar iodo e é a primeira glândula endócrina a surgir durante o desenvolvimento embrionário. Começa a ser formada a partir da terceira semana de gestação e encontra-se posicionada em situação cervical final por volta da décima semana de gestação, quando se inicia a diferenciação e ocorre a subsequente captação de iodo e formação de hormônios tireoidianos (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007). Os hormônios tireoidianos são fundamentais ao desenvolvimento desde a fase fetal, para o crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos de vertebrados. Dele também depende o crescimento, a diferenciação e a regulação de atividade desses mesmos órgãos e tecidos na vida adulta.

Se o mecanismo de feedback for prejudicado poderá haver uma hiper ou hipo função da tireóide, o que acarretará distúrbios das funções. O hipotireoidismo congênito (HC) é causado pela produção insuficiente dos hormônios tireoidianos devido à malformação da glândula tireóide ou alteração na biossíntese hormonal sendo o distúrbio endócrino mais comum, comprometendo 1 entre 3.000 – 4.000 recém-nascidos.

Introdução

A Tireóide é uma glândula bilateral e bilobulada presente em todos os vertebrados, com a característica de captar iodo. Está localizada lateralmente sobre a traqueia e imediatamente abaixo da laringe (AZEREDO, 2004). Os dois lóbulos laterais são conectados por uma faixa estreita denominada istmo (CUNHA, 2008).

A tireóide é a primeira glândula endócrina a surgir durante o desenvolvimento embrionário. Presente a partir da terceira semana de gestação provém de espessamento endodérmico (divertículo tireoideo) mediano no assoalho da faringe primitiva. Esse divertículo move-se caudalmente e encontra-se posicionado em situação cervical final por volta da décima semana de gestação, quando se inicia a diferenciação e ocorre a

subsequente captação de iodo e formação de hormônios tireoidianos (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007).

A estrutura microscópica da glândula tireóide mostra que ela é formada por células epiteliais responsáveis pela síntese dos hormônios tireoidianos (HT), que formam círculos denominados folículos tireoidianos (CUNHA, 2008). Estas são as unidades funcionais da tireoide (AZEREDO, 2004).

Entre os folículos, além do parênquima, estão as células parafoliculares ou células C, responsáveis pela secreção de calcitonina, um hormônio envolvido com o metabolismo do cálcio (AZEREDO, 2004).

1. Fisiologia da Tireóide

A secreção do hormônio tireoestimulante (TSH) pela adenohipófise é estimulada por um hormônio hipotalâmico liberador da tireotrofina (TRH) e inibida pelas iodotironinas produzidas pela tireóide. (BLATT e LANDMANN, 2007).

A função tireoidiana é regulada pelo TRH produzido no hipotálamo que, por meio do sistema porta hipotálamo-hipofisário, se dirige a adenohipófise, ligando-se em receptores específicos nos tireotrofos e induzindo a síntese e secreção de TSH. Este, por sua vez, interage com receptores presentes na membrana das células foliculares tireoideanas, aumentando a atividade das células tireoidianas e estimulando a síntese a secreção hormonal. (NUNES, 2003).

De acordo com Setian N., o iodo é o elemento essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos, que são as únicas substâncias do nosso organismo que contém iodo em sua configuração. O iodo inorgânico presente na circulação é levado para o interior do folículo tireoidiano, onde será organificado. Este transporte depende do TSH e de um carregador *sodium iodite symporter* (NIS). Em geral, um aumento do conteúdo de iodo orgânico no interior do folículo diminui o transporte do iodeto. Em condições normais, a taxa do *clearance* do iodeto pela tireóide é maior do que a taxa de organificação (incorporação do iodeto em aminoácidos). Uma vez organificada, a tirosina vai dar lugar à formação das monoiodotirosinas (MIT) e diiodotirosinas (DIT) já incorporadas à tireoglobulina. Estes hormônios vão agora acoplar-se para dar lugar à formação dos dois principais HT: triiodotironina T_3 e tetraiodotironina (T_4) (SETIAN, 2007).

O TSH estimula a tireóide a produzir T_4 e T_3, que inibem a produção de TSH, fazendo, assim, com que haja regulação (mecanismo de feedback). (BLATT e

LANDMANN, 2007). Apenas três a quatro moléculas de T_4 são formadas em cada molécula de tireoglobulina, e normalmente a glândula tireóide produz muito mais T_4 do que T_3. (SETIAN, 2007). Esses hormônios lançados na circulação vão se ligar a moléculas carregadoras: globulina (TBG), transtiretina (TTR), anteriormente chamada pré-albumina (TBPA), e albumina; a TBG se liga a 70% do T_4 e 80% do T_3 (SETIAN, 2007).

Os hormônios tireoidianos são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos de vertebrados. Alguns desses órgãos e tecidos ainda são imaturos ao nascimento e tem um padrão de desenvolvimento temporal específico, o qual depende de um aporte adequado de triiodotironina (T_3) (NUNES, 2003). Além disso, estimulam diversas atividades metabólicas nos tecidos, como a mobilização de gorduras, o aumento e a oxidação de ácidos graxos, estimulam ainda, todos os aspectos do metabolismo de carboidratos, acentuando a dependência de insulina para a entrada de glicose nas células e aumento de glicogenólise para reposição da glicose livre (CUNHA, 2008).

Os HT são fundamentais ao desenvolvimento desde a fase fetal, são necessários também ao crescimento normal de crianças, pois estão relacionados diretamente com o Hormônio do crescimento, aumentam a frequência cardíaca por contratilidade acelerada, promovendo a vasodilatação pelo aumento do fluxo sanguíneo em outros órgãos e causam alterações no SNC, provocando lerdeza quando diminuídos e ansiedade e agitação quando aumentados (CUNHA, 2008).

Dele também depende o crescimento, a diferenciação e a regulação de atividade desses mesmos órgãos e tecidos na vida adulta. (NUNES, 2003).

A maioria dos efeitos biológicos dos HT é determinada por interações do T_3 com seus receptores nucleares específicos (SETIAN, 2007).

1.1. Alterações Tireoidianas

Se o mecanismo de feedback for prejudicado poderá haver uma hiper ou hipo função da tireóide, o que acarretará distúrbios das funções (BLATT e LANDMANN, 2007). Entre os transtornos da tireóide o hipertireoidismo e o hipotireoidismo são os predominantes e aproximadamente 5% dos adultos relatam apresentar essa disfunção tireoidiana ou estar em uso de algum medicamento para a tireóide (LARA e DEITOS, 2006).

A Associação Americana de Tireóide (ATA) recomenda uma avaliação a cada 5 anos em mulheres acima de 35 anos, sendo que nestas o risco é frequentemente elevado. Já a Academia Americana de Medicina e a Associação Americana de Endocrinologia recomendam a verificação da função tireoideana periodicamente em mulheres acima de 60 anos de idade (LARA e DEITOS, 2006).

2. Hipotireoidismo congênito

O hipotireoidismo é definido como síndrome clínica resultante da diminuição da produção e dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos, provocando deficiência nos tecidos-alvos, independente de causa. Quando presente em recém-nascidos pode trazer sérias consequências permanentes, inclusive retardo mental, ao passo que em crianças e adolescentes resulta em atraso do crescimento e desenvolvimento (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007).

O hipotireoidismo congênito (HC) é causado pela produção insuficiente dos hormônios tireoidianos devido à malformação da glândula tireóide ou alteração na biossíntese hormonal (GEJÃO, FERREIRA e LAMÔNICA, 2008) sendo o distúrbio endócrino mais comum, comprometendo 1 entre 3.000 – 4.000 recém-nascidos (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007).

Muito raramente, o HC pode ser causado por alterações no sistema hipotalâmico-hipofisário ou por falha na síntese de TSH devido a defeitos nos genes reguladores ou estruturais, resultando em distúrbio central permanente (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007). Em aproximadamente 85% dos casos é proveniente de defeitos na diferenciação, na migração ou no desenvolvimento da tireóide (disgenesia tireoidea) podendo ser:

- Tireóide ectópica (sublingual) onde o tecido tireóideo não se encontra na posição cervical normal resultante da parada prematura da migração caudal do primórdio tireoideo durante a embriogênese (aproximadamente 60% dos casos) (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007).
- Ausência completa dos tireócitos (agenesia tireoidea ou atireose), consequente à alteração na diferenciação ou sobrevivência dessas celulas durante a vida pré-natal (aproximadamente 20% dos casos) (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007).
- Hipoplasia da tireóide ectópica (aproximadamente 5%). Na ectopia, o grau de hipotireoidismo é, em geral, menor que na atireose, não obstante a ampla sobreposição entre essas duas alterações (KNOBEL e MEDEIROS-NETO, 2007).

Durante a vida fetal e ao longo dos primeiros anos de vida, os HT exercem grande influência no desenvolvimento do sistema nervoso (GEJÃO, FERREIRA e LAMÔNICA, 2008).

O reconhecimento precoce dos aspectos clínicos na situação de deficiência de HT é da maior importância e considerado emergência pediátrica entre os recém-nascidos (SETIAN, 2007). O desenvolvimento das habilidades cognitivas dos indivíduos diagnosticados com hipotireoidismo congênito depende da precocidade do tratamento e adequação ao mesmo, além da gravidade da alteração metabólica (GEJÃO, FERREIRA e LAMÔNICA, 2008).

Os sinais mais precoces são: icterícia prolongada ou recorrente, atraso na queda do funículo umbilical e hérnia umbilical. O choro é rouco e os sons emitidos são graves. Nos primeiros meses, outros sinais tornam-se presentes: dificuldade alimentar, ganho de peso insuficiente, respiração ruidosa, congestão nasal, distúrbios respiratórios, obstipação, letargia, pele seca, fria e pálida. Contudo, esses sinais e sintomas nem sempre se apresentam de modo evidente, podendo-se perder um tempo precioso para o início do tratamento (SETIAN, 2007). Se não houver diagnóstico precoce e terapia suplementar, haverá retardo mental irreversível, conhecido como cretinismo. Daí a importância do teste do pezinho nos recém-nascidos (CUNHA, 2008).

Quando o hipotireoidismo é adquirido, com início mais tardio, o retardo mental pode ser menos evidente, porém o crescimento será afetado e estas crianças terão atraso da maturação óssea, ou seja, atraso de idade óssea (SETIAN, 2007).

Quando o hipotireoidismo fica sem tratamento, em longo prazo surgem alterações físicas mais profundas. Algumas crianças com mixedema grave dos músculos exibem pseudo-hipertrofia muscular e lentidão de ação muscular. O mixedema pode atingir a musculatura cardíaca, que pode ter seu volume aumentado e até derrame pericárdico. Entre outras alterações endócrinas que podem acompanhar o hipotireoidismo é o infantilismo sexual em adolescentes. A longo prazo, pode haver hipertrofia dos tireotrofos, com aumento da hipófise e até da sela túrcica (SETIAN, 2007).

2.1. Triagem neonatal e quadro laboratorial

A triagem neonatal, também conhecida como teste do pezinho, detecta o HC e outras alterações congênitas do metabolismo (GEJÃO, FERREIRA e LAMÔNICA, 2008). De acordo com Leão e Aguiar, a triagem neonatal foi proposta pelo Dr. Robert Guthrie em 1963. O método proposto, e depois amplamente utilizado em todo o mundo,

foi um ensaio de inibição bacteriana realizado em amostras de sangue seco, colhidas em papel filtro para a detecção das concentrações de fenilalanina (LEÃO e AGUIAR, 2008). Posteriormente, várias outras doenças metabólicas, endócrinas, hematológicas e infecciosas foram acrescentadas ao painel de triagem, dentre elas a pesquisa de Hipotireoidismo congênito (LEÃO e AGUIAR, 2008).

Triagem significa separação, escolha. Os testes de triagem neonatal não são diagnósticos (LEÃO e AGUIAR, 2008). É necessária a realização de testes diagnósticos confirmatórios em amostras de sangue venoso, principalmente se o resultado na triagem estiver alterado (LEÃO e AGUIAR, 2008).

Deve ser realizada entre o terceiro e sétimo dia após o nascimento, permitindo o inicio do tratamento dentro do primeiro mês de vida e, consequentemente, a prevenção das sequelas nas habilidades do desenvolvimento (GEJÃO, FERREIRA e LAMÔNICA, 2008).

O diagnóstico de HC pode ser confirmado com as dosagens de T4 e TSH. No período neonatal, ou seja, de 1 a 4 semanas, níveis de T4 menores que 6,5 µg/dL e de TSH maior que 10 mU/L sugerem hipotireoidismo congênito (SETIAN, 2007).

O hipotireoidismo hipotálamo-hipofisário caracteriza-se por valores baixos de T4 e normais ou até diminuídos de TSH (SETIAN, 2007).

De acordo com Leão e Aguiar, podem ocorrer resultados falso-positivos se a amostra for coletada nas primeiras 24 horas de vida e em casos de prematuridade, e resultados falso-negativos podem ocorrer em casos de transfusão. Para triagem positiva deve ser realizada a confirmação com dosagens de T4 e TSH em amostras de sangue venoso (LEÃO e AGUIAR, 2008).

Conclusão

Os hormônios tireoidianos são de extrema importância durante o período embrionário, crescimento fetal e diferenciação celular. O hipotireoidismo congênito não tratado trazem sérias complicações para a criança, que podem ser irreversíveis. É necessário, portanto, assegurar que todas as etapas envolvidas no processo de triagem neonatal ocorram sem erros e com o menor tempo possível para que seja iniciado um tratamento eficaz a fim de diminuir as consequências causadas pela falta desses hormônios.

Referências

AZEREDO, Diego Moreira de. **Transtornos relacionados aos hormônios da tireóide**. In: SEMINÁRIO DE BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. 2004. Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/bioquimica/posgrad/TMAD/transtornos_tireoide.pdf>. Acesso em: 06 set. 2012.

FRANÇA, Suzana Nesi; DOMINGOS, Mousseline Torquato. Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito: Novas Conquistas... Novos Desafios... **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** S.l, v. 52, n. 4, p. 579-580, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302008000400002&script=sci_arttext
Acesso em: 10 set. 2012.

GEJÃO, Mariana Germano; FERREIRA, Amanda Tragueta; LAMÔNICA, Dionísia Aparecida Cusin. Importância do fonoaudiólogo no acompanhamento de indivíduos com Hipotireoidismo Congênito. **Revista CEFAC**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 287-292, jul-set, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v10n3/v10n3a03.pdf
Acesso em 15 set. 2012.

LEÃO, Letícia Lima; AGUIAR, Marcos José Burie de. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, 4 Supl, p. 80-90, 2008. Disponível em: http://www.jped.com.br/conteudo/08-84-s80/port.asp?cod=1866
Acesso em 15 set. 2012.

RAMALHO, Antônio R.O; RAMALHO, Roberto J. R; OLIVEIRA, Carla R. P; SANTOS, Elenilde G; OLIVEIRA, Mario C. P; AGUIAR-OLIVEIRA, Manuel H. Programa de Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Nordeste do Brasil: Critérios dignósticos e resultados. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** S.l, v. 52, n. 4, p. 617-627, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000400007
Acesso em 13 set. 2012.

SETIAN, Nuvarte. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria,** Rio de Janeiro, 2007, v. 83, 5 Suppl, p. 209-216. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000700013
Acesso em 04 set. 2012.

KNOBEL, Meyer; MEDEIROS-NETO, Geraldo. **Hipotireoidismo**. In: SAAD, Mario J. A; MACIEL, Rui M. B; MENDONÇA, Berenice B. Endocrinologia. S111e. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte, 2007. cap. 20, p. 377-411.

CUNHA, Nadilson S. **Hormônios Hipotalâmicos e Hipofisários**. In: CUNHA, Nadilson S. Bioquímica Hormonal e Patologias Associadas. 1 ed. Rio de Janeiro, 2008. cap. IV, p. 42-58.