



RELATO DE CASO

---

## Diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito: desafio na prática clínica frente a um teste de triagem neonatal normal

*Early diagnosis for congenital hypothyroidism: clinical practice challenge in face of a normal neonatal screening test*

Silvia Diez CASTILHO<sup>1</sup>  
Natália Amaral COSTA<sup>2</sup>

### RESUMO

A inclusão do exame para detectar o hipotireoidismo congênito no teste de triagem neonatal mudou a história natural desta doença que, se não tratada precocemente, pode determinar prejuízos permanentes e irreversíveis ao crescimento e desenvolvimento da criança. Este relato descreve o caso de um menino com hipotireoidismo congênito não detectado na triagem neonatal (amostra colhida no sexto dia de vida) e que só foi diagnosticado meses após o nascimento, embora apresentasse sinais clínicos compatíveis com a doença. A triagem negativa não afasta a possibilidade do hipotireoidismo congênito, cabendo ao pediatra vigiar clinicamente a criança e solicitar novos exames (T4 e TSH) diante de qualquer sintoma sugestivo, para que as conseqüências sejam as menores possíveis.

**Termos de indexação:** Crescimento e desenvolvimento. Hipotireoidismo congênito. Retardo mental. Triagem neonatal.

---

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.D. CASTILHO. E-mail: <sdiezcast@puc-campinas.edu.br>; <sdiezcast@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Acadêmica, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*The screening of newborn babies for congenital hypothyroidism has changed the natural history of this disease, which, if not treated early, leads to permanent stunting and/or impaired development. We describe the case of a male child with congenital hypothyroidism not detected by neonatal screening (collected 6 days after birth) and only diagnosed during the second semester of life, despite having shown clinical signs. A newborn screening normal for congenital hypothyroidism does not preclude the development of the disease. Clinical follow-up must be maintained and new exams (T4 and TSH determinations) requested when suggestive symptoms appear in order to avoid irreversible damages.*

**Indexing terms:** Growth and development. Congenital hypothyroidism. Mental retardation. Neonatal screening.

## INTRODUÇÃO

Desde a década de 1960 recomenda-se a realização de Teste de Triagem Neonatal (TTN) com o intuito de selecionar na população grupos de crianças com probabilidade elevada para determinadas doenças. Inicialmente Guthrie, nos Estados Unidos, introduziu a dosagem da fenilalanina para detectar a fenilcetonúria<sup>1,2</sup>. Em 1976 esse teste começou a ser realizado pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) em São Paulo<sup>2,3</sup>.

A segunda doença adicionada à triagem precoce para erros inatos do metabolismo foi o Hipotireoidismo Congênito (HC). Esta doença é uma das causas mais comuns de retardo mental passível de prevenção; tem incidência de 1:4000 nascidos-vivos, é geralmente assintomática ao nascimento e pode ter sua história natural substancialmente alterada pela introdução de tratamento em sua fase pré-clínica<sup>2,4</sup>.

No Brasil, a dosagem de hormônio tireoidiano foi incluída no TTN em 1983, quando sua coleta passou a ser obrigatória por lei em todas as crianças nascidas em hospitais e maternidades do Estado de São Paulo. Essa rotina foi expandida para todo território nacional na década de 1990. Apesar da legislação, sua implantação ocorreu por iniciativa particular, em poucos estados, o que determinou falta de integração entre os serviços, ausência de rotinas uniformes e baixa cobertura populacional<sup>2</sup>.

Em 2001, o Ministério da Saúde lançou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) com o objetivo de ampliar a triagem existente (fenilcetonúria e HC) incluindo outras doenças congênitas, como as hemoglobinopatias e a fibrose cística, e lançar as bases para a detecção oportuna, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos acometidos, tendo como meta atingir uma cobertura de 100% dos recém-nascidos (RN) em todo o País<sup>2,5</sup>.

Para que a resolubilidade e efetividade na identificação e tratamento do HC sejam satisfatórias é necessário que o exame seja colhido adequadamente, a triagem realizada, os casos positivos reconvocados para coleta de nova amostra, o diagnóstico confirmado ou não (verdadeiro-positivo x falso-positivo), o tratamento instituído oportunamente (de preferência até a segunda semana de vida) com doses adequadas de hormônio e o paciente adequadamente acompanhado<sup>2,6</sup>.

Apesar dos avanços ocorridos, o diagnóstico precoce de doenças passíveis de detecção pelo TTN ainda representa um desafio. Em relação ao HC, uma pequena (mas não inexpressiva) porcentagem (5% a 10%) dos RN pode ter resultado falso-negativo (FN), quer tenham sido avaliados o T4, o TSH ou ambos<sup>2,3,7</sup>.

Nesse contexto pretende-se, com este relato de caso, alertar os pediatras para o fato de que um resultado negativo no TTN para o HC não afasta

essa possibilidade diagnóstica, cabendo a eles, na presença de sinais clínicos, solicitar nova avaliação laboratorial de modo a minimizar os danos causados pela doença mediante a pronta instituição de reposição hormonal nos casos confirmados.

## RELATO DO CASO

Menino nascido em 13/2/1997 em Catanduva (SP), de parto normal a termo sem complicações, pesando 3800g, com 49cm de estatura, 36cm de perímetro cefálico e sem qualquer característica que chamasse a atenção dos médicos (RN normal). Pais saudáveis, não consangüíneos. Mãe não fumante ou usuária de drogas refere que a criança chorou logo ao nascer e não apresentou icterícia prolongada. Alta hospitalar 30 horas após o nascimento. O TTN colhido na Unidade Básica de Saúde, no sexto dia de vida, relata: Origem: Ersa-30/Catanduva; PKU: 1,8mg% (normal até 4mg%); T4 neo: 14,3mcg% (normal acima de 6,5mcg%); TSH: dosagem não realizada. Resultado recebido em 6/3/1997 e emitido em 17/3/1997.

A mãe notou desde os primeiros dias que a criança era apática, dormia muito e raramente chorava. Quando estimulada reagia pouco, com discretas expressões faciais, diferindo do comportamento de seu primeiro filho. Mamava com dificuldade devido a obstrução nasal. Tinha pele ressecada, descamação na orelha, cabelo quebradiço e constipação intestinal. A mãe comparecia mensalmente à consulta de puericultura com o filho. Insistia estranhar o comportamento apático da criança e o fato de não sustentar a cabeça; o médico, no entanto, dizia que "tudo estava bem". Aos seis meses de idade foi levantada a hipótese de "problema neurológico". Os pais procuraram o Hospital de Base, em São José do Rio Preto, onde foi diagnosticado HC por agenesia de tireóide pelo ultra-som, cintilografia e dosagem hormonal. Após a investigação iniciou-se a reposição hormonal. Não engatinhou, a erupção do primeiro dente ocorreu com um ano e três meses, sentou com um ano e seis meses, andou com dois anos. Apresenta déficit auditivo, não

adquiriu a fala, não tem controle esfinteriano. Com dez anos e cinco meses, pesa 59kg e mede 146,8cm (obeso com estatura mediana), tem retardo mental grave e freqüente a APAE de sua cidade.

Este relato de caso teve parecer favorável do Comitê de Ética da PUC-Campinas e o consentimento livre e esclarecido do pai da criança (protocolo 592/07).

## DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de HC por agenesia de tireóide, não diagnosticado pelo TTN (falso-negativo), que pela demora da suspeita clínica determinou retardo mental importante e irreversível em um menino que poderia ter um prognóstico melhor caso o quadro tivesse sido identificado e tratado mais cedo.

O objetivo do TTN para HC é assegurar que o RN receba tratamento apropriado, a tempo e em dose suficiente, de tal forma que os efeitos da falta do hormônio não causem dano importante e irreversível à criança<sup>8</sup>. O ideal é que a reposição hormonal seja iniciada até a segunda semana de vida (para que não haja comprometimento do quociente de inteligência) com dose de 9,5mcg/kg ou mais por dia. Quando esta se iniciar após os dois meses de idade, a recuperação física e estatural podem ser satisfatórias, mas a criança não terá desenvolvimento neurológico normal<sup>2,4</sup>.

O eixo hipotálamo-hipófise-tiróide do feto começa a funcionar por volta do sexto mês de gestação e está maduro no RN a termo. Se o feto desenvolver hipotiroidismo, alguns órgãos, como o sistema nervoso central e o esqueleto, podem ser afetados, mas em geral o RN tem aparência normal ao nascimento, pois está protegido pela passagem transplacentária do hormônio tireoidiano materno. Nesses bebês o aumento da iodotironina deiodinase no cérebro transforma o T4 materno em T3. Essa conversão é suficiente para que as concentrações cerebrais de T3 sejam próximas ao normal<sup>9</sup>. Assim, a detecção e o tratamento precoce podem reverter a maioria dos casos de HC.

O Guia de Recomendações da Academia Americana de Pediatria para a Triagem do HC, emitido em 1993, recomendava que o exame fosse colhido entre o segundo e o sexto dia de vida<sup>9</sup>. Na atualização dessas recomendações (2006) orienta-se que o exame seja coletado entre o segundo e o quarto dia de vida, de modo a permitir que o resultado seja comunicado a tempo - sete dias para os resultados positivos e dez a 14 dias para todos os resultados (confirmação do verdadeiro-positivo e o resultado negativo) - e a reposição hormonal iniciada até duas semanas após o nascimento<sup>4</sup>.

A criança em questão teve o exame colhido dentro do prazo e rotinas preconizados na época. Ward et al.<sup>10</sup> referem que na década de 1990 existiam duas estratégias para o diagnóstico precoce do HC. O programa recomendado pela Comissão de HC da Sociedade de Endocrinologia e Metabologia utilizava a dosagem do TSH no sangue do cordão, reservando a dosagem de T4 para a confirmação do diagnóstico, e o programa recomendado pela APAE empregava a dosagem de T4 por punção do calcanhar, seguida da dosagem do TSH, na mesma amostra, como segundo exame. O resultado, no entanto, demorou muito para ser emitido (34 dias após o nascimento). Esta demora, na falta do hormônio, é suficiente para prejudicar o desenvolvimento cognitivo da criança.

O Ministério da Saúde, desde 2004, recomenda que o TTN para o HC seja colhido entre o quinto e o sétimo dia de vida, quando existe estabilização da função hormonal do RN e possibilidade de diagnosticar e iniciar o tratamento precoce dos casos positivos<sup>2</sup>. O manual de normas técnicas e rotinas operacionais do PNTN determina que nos casos positivos a família seja reconvocada rapidamente, via hospital, para nova coleta de material, enquanto os resultados negativos são enviados pelo correio e chegam às mãos da família após sessenta dias<sup>2</sup>. Essa rotina está longe de ser ideal. Muitos pais deixam de retirar o exame e/ou o pediatra interpreta o resultado como "ausência de HC", esquecendo-se da possibilidade do falso-negativo. Esse resultado pode ocorrer tanto por erros de coleta (sangue insuficiente), identificação do material e processamento laboratorial (embora sejam

escolhidas técnicas com alta confiabilidade), ou emissão do resultado (digitação ou troca de exames), quanto em situações em que a criança apresenta T4 normal pela passagem transplacentária de hormônio materno ou doença compensada (T4 normal e TSH elevado)<sup>2,4</sup>.

Embora a dosagem simultânea de T4 e TSH tenha maior sensibilidade para a detecção do HC, o custo impede sua realização de rotina. Muitos serviços optam pela dosagem do T4, sendo o TSH solicitado só quando o T4 estiver abaixo do normal. Outros preferem a dosagem primária de TSH, dado às altas taxas de falso-positivos que a dosagem do T4 apresenta<sup>4</sup>. As duas estratégias são válidas de acordo com as normas do Ministério da Saúde<sup>2</sup> que, como procedimento de triagem, estabelece a medida do TSH em amostra colhida em papel filtro nos primeiros sete dias de vida, seguido de dosagem de T4 livre e TSH em amostra de soro quando o TSH for >20mUI/L, ou a medida de T4, seguida de TSH na mesma amostra quando o T4 for < que o percentil 10 (considerado suficientemente baixo para minimizar os casos falso-positivos e alto para detectar as crianças afetadas). Adverte, no entanto, que resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer em qualquer laboratório, independentemente dos procedimentos adotados<sup>2</sup>.

No caso em questão em que foi solicitado apenas o T4, um resultado normal (falso-negativo) eliminou a possibilidade de se detectar aumento do TSH, que apontaria para uma anomalia da tireóide. Caso o TSH estivesse normal poderíamos ainda estar frente a um atraso na maturação do eixo hipotálamo-hipófise.

É importante ressaltar que mesmo na ausência de erros humanos ou técnicos, 5 a 10% dos RN com HC apresentam concentrações normais de hormônio no TTN, segundo a Academia Americana de Pediatria, quer tenha sido dosado o T4 ou o TSH<sup>2,4,7</sup>. Esse fato determinou que o teste de triagem, em alguns estados americanos, seja coletado em dois períodos. O primeiro na alta hospitalar, entre o segundo e o quarto dias, e uma nova amostra após duas semanas de vida<sup>4</sup>. A incidência adicional de HC detectado na segunda amostra é de 1:30000 e, em geral, o diagnóstico é feito em crianças com

baixo peso ou com atraso na elevação do TSH por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise<sup>4</sup>. Os médicos, portanto, devem conhecer as limitações de cada método de triagem para o HC e estar alertas para aspectos clínicos que podem levar à suspeita de resultado falso-negativo.

Durante seis meses, a mãe compareceu a todas as consultas de puericultura, mostrando-se preocupada com o comportamento do filho desde os primeiros dias de vida; no entanto, nenhuma conduta foi tomada. É importante observar que a criança com HC pode não apresentar qualquer manifestação ao nascimento ou apresentar sintomas que, muitas vezes, não são reconhecidos como manifestação da doença, como nesta criança, que dormia muito, não se interessava pelas mamadas, apresentava obstrução nasal, constipação intestinal, pele seca e descamativa e reagia pouco aos estímulos. Outro sinal que deve ser considerado é a persistência de hiperbilirrubinemia indireta prolongada, não presente neste caso. Após a constatação de que o desenvolvimento neuro-psicomotor da criança estava atrasado, novas dosagens hormonais confirmaram o detectado pelo ultra-som e a cintilografia; a criança era portadora de agenesia de tireóide. O comprometimento intelectual e adaptativo revela que a introdução tardia do tratamento, embora não tenha comprometido a estatura de modo importante, determinou dano mental irreversível na criança, que sentou e andou tardiamente e não adquiriu controle esfinteriano e fala.

## CONCLUSÃO

O pediatra deve permanecer atento ao exame clínico mesmo tendo em mãos um resultado normal para a avaliação de HC no TTN. Uma criança com teste negativo pode apresentar a doença, pois esta pode manifestar-se tardiamente ou até mesmo ser adquirida após o nascimento. A possibilidade de erros humanos cometidos na coleta, identificação do material e notificação do resultado, bem como erros intrínsecos ao teste também precisa ser considerada. Diante de sintomas clínicos sugestivos, o médico deve solicitar prontamente novas dosagens hormonais, na tentativa de minimizar as conseqüências da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Therrel BL, Adams J. Newborn screening in North America. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4):447-65.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2a. ed. Ampliada. Brasília; 2004. [acesso 2008 dez. 22]. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/04\\_0808\\_M1.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/04_0808_M1.pdf)
3. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2002; 7(1):129-37.
4. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Association, Brown RS, Public Health Committee, et. al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117(6):2290-303.
5. Marini de Carvalho T, Pimentel dos Santos H, dos Santos ICGP, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4):615.
6. Desposito F, Lloyd-Puryear MA, Tonniges TF, Rhein F, Mann M. Survey of pediatrician practices in retrieving statewide authorized newborn screening results. *Pediatrics.* 2001; 108(2):E22 ;e22.
7. Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R. False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen.* 2003; 10(1):2-4.
8. American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Task Force. Serving the family from birth to the medical home: newborn screening a blueprint for the future. *Pediatrics.* 2000; 106(2):389-427.
9. American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics.* 1993; 91(6):1203-9.
10. Ward LS, Maciel RMB, Magalhães RF, Kunii IS, Kurazawa GK, Matsumura LK, et al. Comparação de duas estratégias para a detecção precoce do hipotiroidismo congênito. *Rev Ass Med Bras.* 1998; 44(2):81-6.

Recebido em: 6/11/2007

Versão final reapresentada em: 4/1/2008

Aprovado em: 11/2/2008

