



Artigo Original

## Hipotiroidismo Congénito: A Experiência de uma Unidade de Endocrinologia Pediátrica



Marta Ribeiro Silva <sup>a,\*</sup>, Cristiana Maximiano <sup>a</sup>, Maria Miguel Gomes <sup>a,b,c</sup>, Sofia Martins <sup>a,b</sup>,  
Olinda Marques <sup>d</sup>, Ana Antunes <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal;

<sup>b</sup> Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Braga, Portugal;

<sup>c</sup> Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal;

<sup>d</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-12-02

Accepted/Aceite: 2020-12-06

Publicado / Published: 2021-08-05

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;  
Hipotiroidismo Congénito/diagnóstico;  
Hipotiroidismo Congénito/tratamento farmacológico;  
Rastreo Neonatal;  
Recém-Nascido;  
Tiroxina.

Keywords:

Child;  
Congenital Hypothyroidism/diagnosis;  
Congenital Hypothyroidism/drug therapy;  
Infant, Newborn;  
Neonatal Screening;  
Thyroxine.

### R E S U M O

**Introdução:** O hipotiroidismo congénito é a doença endócrina congénita mais frequente. O diagnóstico e tratamento tardios resultam em atraso mental e alterações neurológicas irreversíveis. O objetivo foi caracterizar os doentes com hipotiroidismo congénito e avaliar os outcomes clínicos e de reavaliação diagnóstica.

**Métodos:** Estudo retrospectivo e observacional, utilizando dados obtidos pela análise dos processos clínicos dos doentes, atualmente em seguimento, na unidade de endocrinologia pediátrica de um hospital terciário não considerado centro de referência.

**Resultados:** Foram incluídos 22 doentes com idade mediana de 7,5 anos (mínimo 4 meses; máximo 17 anos) sendo 12 do sexo feminino. A mediana do valor de TSH ao diagnóstico foi 201,5 mU/mL (mínimo 13,4; máximo 934) e da idade de início de tratamento foi 12,5 dias (mínimo 7; máximo 285). Apenas um doente não foi identificado no rastreio neonatal. A ecografia revelou disgenesia tiroideia em 70% (n=14) e só um doente realizou cintigrafia tiroideia. O sinal mais frequente ao diagnóstico foi a icterícia prolongada. Apresentavam anomalias congénitas associadas 27,3% (n=6) e história familiar de patologia tiroideia 18,2% (n=4). Após reavaliação diagnóstica aos 3 anos de idade, dois doentes foram reclassificados como hipotiroidismo congénito transitório. Nenhum doente apresentou alterações do crescimento estatura-ponderal. Dez doentes realizaram avaliação formal do desenvolvimento psicomotor, dos quais 5 apresentavam alterações. Não se verificou associação entre: presença de sinais/sintomas ao diagnóstico com o valor de TSH inicial ( $p=0,694$ ) nem com os achados ecográficos ( $p=0,285$ ) e entre o valor inicial de TSH e os achados ecográficos ( $p=0,706$ ). A presença de alterações do desenvolvimento psicomotor não mostrou ter associação com a idade de início de tratamento ( $p=0,740$ ) nem com o valor de TSH inicial ( $p=0,140$ ).

**Conclusão:** Nesta coorte de doentes os dados são, na maioria, concordantes com os da literatura. Foi possível atingir o objetivo do desenvolvimento estatura ponderal adequado. Contrariamente ao descrito noutros estudos, as alterações psicomotoras não pareceram ser relacionadas com atraso no início da terapêutica. Identificaram ainda a necessidade duma maior uniformização no seguimento.

### Congenital Hypothyroidism: The Experience of a Pediatric Endocrinology Unit

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Congenital hypothyroidism is the most common congenital endocrine disease. Late diagnosis and treatment results in mental retardation and irreversible neurological damage. The objective was to characterize patients with congenital hypothyroidism and evaluate clinical outcomes and diagnostic reassessment.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [martaribeiroilva12@gmail.com](mailto:martaribeiroilva12@gmail.com) (Marta Sofia Ribeiro Silva)

Serviço de Pediatria, Hospital de Braga

Sete Fontes – São Victor 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200068>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Methods:** Retrospective and observational study, using data of the clinical processes of patients, currently under follow-up at the pediatric endocrinology unit of a tertiary hospital not considered a reference center.

**Results:** Twenty-two patients with a median age of 7.5 years (minimum 4 months; maximum 17 years) were included. Twelve patients (54.5%) were female. The median TSH measurement at diagnosis was 201.5 mU/mL (minimum 13.4; maximum 934) and the age at the start of treatment was 12.5 days (minimum 7; maximum 285). Only one patient was not identified in the neonatal screening. Ultrasound revealed thyroid dysgenesis in 70% (n=14) and only one patient performed thyroid scintigraphy. Prolonged jaundice was the most frequent sign at diagnosis. Of the total, 27.3% (n=6) have associated congenital abnormalities and 18.2% (n=4) have family history of thyroid disease. After a diagnostic reassessment at 3 years old, two patients were reclassified as transient congenital hypothyroidism. None of the patient had growth disorders. Ten patients underwent a formal assessment of psychomotor development, and of these, five patients had abnormalities. No association was found between: the presence of signs/symptoms at diagnosis and the initial TSH value ( $p=0.694$ ) neither with ultrasound findings ( $p=0.285$ ) and between the initial TSH value and findings on thyroid ultrasound ( $p=0.706$ ). The presence of abnormalities in psychomotor development did not show any association with the age at which treatment was started ( $p=0.740$ ) nor with the initial TSH value ( $p=0.140$ ).

**Conclusion:** In this cohort of patients, the data are mostly consistent with those in the literature. It was possible to achieve the goal of adequate growth. Contrary to that described in other studies, psychomotor changes did not seem to be related to delayed initiation of therapy. They also identified the need for greater uniformity in follow-up.

## Introdução

O hipotireoidismo congênito (HC) é a doença endócrina congênita mais frequente<sup>1</sup> e caracteriza-se por uma diminuição da atividade biológica das hormonas tiroideias diagnosticada ao nascimento.<sup>2</sup> A prevalência estimada, em todo o mundo, é de 1:2000-4000 recém-nascidos (RN).<sup>3-6</sup> Em 2018, em Portugal, a incidência encontrada foi de 1:2481 recém-nascidos.<sup>4</sup>

Além de outras funções, as hormonas tiroideias desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central desde estádios precoces, pelo que o seu défice pode acarretar consequências severas no desenvolvimento intelectual das crianças.<sup>1,2</sup> A maioria dos RN afetados não apresentam qualquer sintomatologia ao nascimento,<sup>3</sup> tornando-se por isso fundamental realizar um rastreio nos primeiros dias de vida que permita o diagnóstico e tratamento precoces, de forma a prevenir danos neurológicos e morbimortalidade associada.<sup>5,6</sup> Em Portugal, a inclusão do rastreio do HC no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce ocorreu em 1981.<sup>4</sup>

O HC pode ser classificado como primário ou central (secundário ou terciário), permanente ou transitório.<sup>6,7</sup> O HC primário permanente é causado por uma disfunção primária da glândula tiroide e pode ser classificado em duas categorias: anomalias do desenvolvimento e da migração embrionária da glândula tiroide (disgenesia) ou defeitos no processo de síntese hormonal (dishormonogénese).<sup>1,3,7</sup> As disgenesias tiroideias (agenesia, ectopia ou hipoplasia) representam cerca de 85%-90% dos casos, sendo a maioria causada por ectopia (60%-65%) e agenesia (35%-40%).<sup>2,5</sup> A dishormonogénese é responsável por cerca de 10%-15% dos casos de HC primário permanente,<sup>1,7</sup> e resulta de defeitos enzimáticos hereditários que afetam direta ou indiretamente a disponibilidade intracelular de iodo, assim como a sua organificação, eventos cruciais no processo de síntese de hormonas tiroideias.<sup>1</sup> Na sua maioria, são de transmissão autossómica recessiva e cursam habitualmente com aumento do volume da glândula.<sup>3,7</sup> O HC central é causado pela falta do estímulo hipotálamo-hipofisário sobre a glândula tiroide por defeitos na produção de TSH (*thyroid-stimulating hormone* ou tireotropina), devido a disfunção hipotalâmica ou hipofisária,<sup>3</sup> e afeta cerca de 1:10000- 20000 RN's.<sup>1</sup> Nestes casos, a glândula tiroide apresenta-se com morfologia normal.<sup>5</sup> O défice isolado de TSH é uma causa rara de HC.<sup>8</sup> Habitualmente, está associado a défice de outras hormonas hipofisárias, tais como

hormona do crescimento, prolactina, ACTH (ou corticotrofina), gonadotrofinas e/ou vasopressina (pan-hipopituitarismo).<sup>5,8</sup>

Nos casos de anomalia do desenvolvimento da glândula, o HC é sempre permanente. As formas com glândula eutópica e de normal morfologia são muitas vezes causas de HC transitório.<sup>5</sup> Este representa cerca de 40% dos casos, resolve durante os primeiros anos de vida<sup>7</sup> e está habitualmente relacionado com fatores extrínsecos à glândula tiroide, tais como fatores iatrogénicos (sobrecarga de iodo ou utilização materna de fármacos anti-tiroideos), ambientais (défice de iodo) ou autoimunes.<sup>3,5,9</sup>

O HC central transitório ocorre frequentemente nos RN prematuros, por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide,<sup>1,8</sup> e excecionalmente também pode ocorrer em RN filhos de mãe com hipertireoidismo por doença de Graves.<sup>8</sup>

Em Portugal, o rastreio neonatal do HC é estabelecido através do doseamento da TSH numa amostra de sangue capilar colhida por picada no calcanhar, em papel de filtro (cartão de Guthrie), entre o terceiro e sexto dia de vida do RN.<sup>1,4</sup> Esta estratégia baseada no doseamento da TSH é sensível para a deteção de HC primário, incluindo casos ligeiros em que a TSH é elevada e os níveis de T4 total se mantêm normais. Contudo, não deteta casos de hipotireoidismo central, em que a TSH não está, por definição, aumentada face aos baixos níveis de T4 total, nem deteta casos com elevação tardia da TSH.<sup>9</sup>

No HC o dano cerebral depende diretamente do tempo decorrido desde a instalação do hipotireoidismo e o início de terapêutica adequada.<sup>2</sup> Assim, após confirmação do diagnóstico de HC, o RN deve iniciar de imediato terapêutica com levotiroxina oral.<sup>1</sup>

A deteção precoce do HC através do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce permite evitar o atraso mental observado nas crianças com diagnóstico tardio.<sup>2</sup> É, ainda, imprescindível um seguimento estreito dos doentes com HC, tanto clínico como analítico.

O presente estudo tem como objetivo caracterizar os doentes com HC e avaliar os resultados clínicos à data atual e de reavaliação diagnóstica.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional e retrospectivo, utilizando dados obtidos pela análise dos processos clínicos de todos os doentes com HC, seguidos na unidade de endocrinologia pediátrica de um hospital terciário, não considerado centro de referência para esta patologia.

Os doentes atualmente com idade superior a 18 anos foram excluídos por o seu seguimento ser, à data do estudo, realizado por uma unidade de adultos.

Foram avaliadas variáveis demográficas (idade, sexo, idade gestacional, peso ao nascimento, idade de diagnóstico, idade de início de tratamento), achados imagiológicos (ecografia e/ou cintigrafia tiroideia) e analíticos (doseamento inicial de TSH), história familiar de patologia tiroideia, anomalias congénitas associadas, avaliação de desenvolvimento psicomotor e crescimento estaturo-ponderal e reavaliação diagnóstica aos 3 anos de idade.

### Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas como valores medianos e de intervalo (mínimo; máximo) e as variáveis qualitativas como valores absolutos e percentagem. Para a análise dos dados, foi utilizado o programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS versão 20.0(R), através de testes não-paramétricos, dada a distribuição não normal da amostra. O nível de significância estatística adotado foi o de  $p < 0,05$ .

### Resultados

Desde 1993 foram seguidos nesta unidade um total de 40 doentes. Foram incluídos no estudo 22 doentes, com uma idade mediana de 7,5 anos (mínimo 4 meses; máximo 17 anos), sendo a maioria do sexo feminino ( $n=12$ ; 54,5%). A mediana da idade gestacional foi de 38 semanas (mínimo 26; máximo 41) e do peso ao nascimento foi de 2990 g (mínimo 650 g; máximo 3860 g).

A Fig. 1 mostra a distribuição do número de diagnósticos por ano.

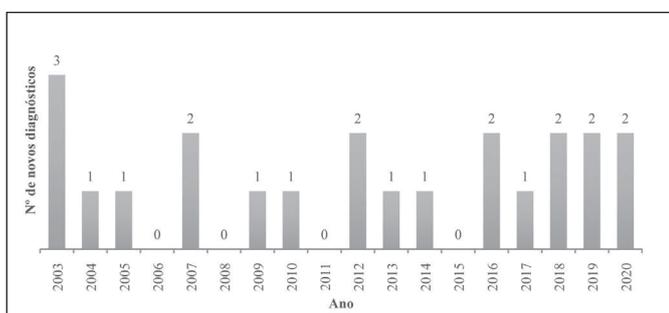


Figura 1. Distribuição do número de novos diagnósticos por ano.

Dezassete doentes foram inicialmente seguidos noutras unidades. Apenas um doente não foi identificado através do rastreio inserido no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (diagnóstico aos 43 dias de vida).

A mediana do valor de TSH ao diagnóstico foi de 201,5 mU/mL (mínimo 13,4; máximo 934) e a mediana da idade de início do tratamento foi de 12,5 dias (mínimo 7; máximo 285). Ao diagnóstico, nove (40,9%) doentes apresentavam algum sinal/sintoma, sendo a icterícia prolongada o mais frequente ( $n=9$ ), seguido da hipotonia ( $n=2$ ) e hipoglicemia ( $n=1$ ). Não se verificou associação entre a presença de sinais/sintomas no momento do diagnóstico com o valor de TSH inicial ( $p=0,694$ ). Ao diagnóstico, 20 (91%) doentes realizaram ecografia tiroideia e apenas um (4,5%) doente realizou cintigrafia tiroideia. Na ecografia tiroideia, 7 (35%) doentes apresentavam agenesia, cinco (25%) ectopia e dois (10%) achados compatíveis com hipoplasia tiroideia. Em 5 casos (25%) a ecografia não mostrou alterações e num doente (5%) foi inconclusiva. Nos casos de glândula tiroide ectópica ( $n=5$ ), a locali-

zação sublingual foi a mais frequente ( $n=4$ ). Não foi encontrada associação entre os achados ecográficos e o valor de TSH inicial ( $p=0,561$ ) nem com a presença de sinais/sintomas ao diagnóstico ( $p=0,285$ ). Foi encontrada história familiar de patologia tiroideia em quatro (18,2%) doentes. Seis doentes (27,3%) apresentavam anomalias congénitas sendo a pielectasia a mais frequente ( $n=2$ ).

A Tabela 1 resume as variáveis demográficas e de caracterização dos doentes.

Após a reavaliação diagnóstica aos 3 anos de idade, 2 doentes foram reclassificados como HC transitório.

Nenhum doente apresentou alterações no crescimento estaturo-ponderal. Dez doentes (45,4%) realizaram avaliação formal do desenvolvimento psicomotor, sendo que em 5 foram identificadas alterações: 2 doentes apresentavam nível cognitivo global ligeiramente inferior à média, 1 doente com nível muito inferior, 1 doente com ligeiro atraso na área da locomoção e 1 doente com atraso da linguagem. A presença de alterações do desenvolvimento psicomotor não mostrou estar relacionada com a idade de início de tratamento ( $p=0,740$ ) nem com o valor de TSH inicial ( $p=0,140$ ).

### Discussão

Considerando a incidência de HC encontrada no último relatório do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce<sup>4</sup> (1:2481) e o número de nascimentos por ano no hospital de realização do estudo (3172 RN em 2019), verifica-se que o número de diagnósticos por ano posiciona-se dentro do expectável e encontra-se estável ao longo dos últimos anos, conforme se pode verificar na Fig. 1. A predominância do sexo feminino na amostra está também de acordo com os dados nacionais e internacionais.<sup>4,5</sup> Relativamente ao doente não identificado pelo rastreio inserido no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, tratava-se de um RN prematuro de 26 semanas de idade gestacional e com extremo baixo peso ao nascer (650 g), ou seja, com características frequentemente associadas a elevações tardias da TSH, o que num programa de rastreio baseado no doseamento de TSH, pode conduzir a um resultado falso negativo.<sup>1,8,9</sup> Com isto, reforça-se a importância dos clínicos manterem um elevado grau de suspeição para avaliar a existência de hipotiroidismo em qualquer RN ou lactente com sinais ou sintomas sugestivos ou com outra patologia de risco, independentemente do resultado do rastreio neonatal.

No que respeita à idade de início do tratamento com levotiroxina, a mediana encontrada está de acordo com as *guidelines* internacionais, que recomendam que o tratamento deverá ser iniciado tão precocemente quanto possível, e preferencialmente nas primeiras duas semanas de vida.<sup>6</sup> O doente com início mais tardio do tratamento, corresponde a um doente inicialmente seguido numa outra unidade de endocrinologia e que foi interpretado como um caso de hipotiroidismo subclínico. Nestes casos, segundo os consensos internacionais, quando os doentes apresentam níveis de T4 livre normais, é lícito não iniciar tratamento imediato e manter vigilância clínica e analítica.<sup>3,6,9</sup>

Tal como descrito na literatura, a maioria dos doentes apresentava-se assintomático ao diagnóstico.<sup>3,8,10</sup> Nos doentes sintomáticos, o sinal/sintoma mais frequente foi a icterícia prolongada, como descrito por Ünüvar *et al.*<sup>11</sup> Tal como no presente estudo, não foram encontradas descrições na literatura de associação do valor de TSH ao diagnóstico com a presença de sinais/sintomas.

Segundo as *guidelines* europeias,<sup>6</sup> ao diagnóstico deverá ser realizado um exame imagiológico da glândula tiroide, que poderá ser a ecografia e/ou a cintigrafia tiroideia. Como demonstrado pelos resultados apresentados na nossa amostra, a ecografia tiroideia

Tabela 1. Variáveis demográficas e de caracterização dos doentes

Total	n= 22	
<b>Idade</b> (mediana, mín.; máx.)	7,5 anos	4 meses; 17 anos
<b>Sexo</b>		
Feminino (n; %)	12	54,5
Masculino (n; %)	10	45,5
<b>Idade gestacional</b> (semanas; mediana, mín.; máx.)	38	26; 41
<b>Peso ao nascimento</b> (gramas; mediana, mín.; máx.)	2990	650; 3860
<b>TSH ao diagnóstico</b> (mU/mL; mediana, mín.; máx.)	201,5	13,4; 934
<b>Sinais/sintomas ao diagnóstico</b> (n; %)	9	40,9
Icterícia prolongada (n)	9	
Hipotonia (n)	2	
Hipoglicemia (n)	1	
<b>Idade de início de tratamento</b> (dias; mediana, mín.; máx.)	12,5	7; 285
<b>História familiar de patologia tiroideia</b> (n; %)	4	18,2
Mãe com agenesia parcial (n)	1	
Mãe com doença de Graves (n)	1	
Avó paterna com bócio (n)	1	
Mãe com tireoidectomia por adenoma e avó com carcinoma tiroideu (n)	1	
<b>Anomalias associadas</b> (n; %)	6	27,3
Pielectasia (n)	2	
Atrésia esofágica (n)	1	
Surdez neurosensorial (n)	1	
Hipospádias (n)	1	
Diplegia espástica (n)	1	

foi o exame de imagem de primeira linha. Apenas dois doentes não realizaram ecografia tiroideia ao diagnóstico, sendo que em ambos o seguimento inicial foi feito por outras unidades. Contudo um destes doentes realizou cintigrafia tiroideia no momento do diagnóstico, que revelou ausência de captação de iodo. Na nossa unidade, a cintigrafia tiroideia é um exame de segunda linha, devido à exposição à radiação, custos elevados e frequente indisponibilidade dos radiofármacos. A cintigrafia tiroideia, atualmente, raramente é realizada ao diagnóstico, estando reservada para o momento de reavaliação diagnóstica após os 3 anos de idade, quando a ecografia não permite o diagnóstico definitivo. Relativamente aos achados ecográficos, a disgenesia tiroideia foi o achado mais frequente (em 70% dos casos), em concordância com o descrito por outros trabalhos.<sup>5,12-15</sup> Vários estudos apontam que os doentes com HC permanente apresentam valores mais elevados de TSH ao diagnóstico, comparativamente aos doentes com HC transitório.<sup>15-18</sup> Na nossa amostra esta associação não se verificou dado que não foram encontradas diferenças significativas dos valores medianos de TSH inicial com os diferentes achados ecográficos. Ünüvar *et al*<sup>11</sup> relataram a ausência de diferenças significativas na sintomatologia entre doentes com HC permanente e com HC transitório, tal como na nossa amostra em que não foi encontrada associação entre os achados ecográficos e a presença de sinais/sintomas ao diagnóstico.

Cerca de 10% dos RN com HC apresentavam outras anomalias congénitas nomeadamente cardíacas, genitourinárias, gastrointestinais ou esqueléticas, sendo as anomalias cardíacas as mais frequentes. O estrabismo e a surdez neurosensorial são alterações comuns nestes doentes, pelo que o seu rastreio deve ser realizado precocemente.<sup>1,2,3,5,9</sup> No presente estudo, a proporção de doentes com outras anomalias congénitas foi ligeiramente superior, contudo outros estudos já relataram uma incidência mais elevada e semelhante ao encontrado na nossa amostra.<sup>19,20</sup> Nesta amostra, contrariamente ao descrito na literatura, as anomalias do aparelho geniturinário foram as mais frequentes.

Independentemente de se tratar de um HC permanente ou transitório, o tratamento com levotiroxina deverá manter-se sem interrupções durante os primeiros 3 anos de vida, por forma a garantir que os níveis séricos hormonais se mantêm normais até ao completo desenvolvimento cerebral.<sup>9</sup> A agenesia ou a ectopia tiroideia garantem que estamos perante um caso de HC permanente.<sup>1</sup> Contudo, nos doentes com glândula tiroide eutópica (com ou sem bócio) ou nos doentes sem etiologia evidente após a avaliação imagiológica inicial, deverá ser realizada uma reavaliação diagnóstica aos 3 anos de idade por forma a excluir-se um HC transitório, com consequente possibilidade de suspensão do tratamento.<sup>1,5,6</sup> Tendo em conta os achados ecográficos iniciais, seis doentes apresentaram indicação para reavaliação diagnóstica. Em dois doentes esta reavaliação não foi realizada por ainda não terem atingido a idade indicada. Nos restantes quatro doentes, dois foram reclassificados como tendo um HC transitório e um doente ficou com o diagnóstico definitivo de HC permanente por agenesia tiroideia. O outro doente ainda não foi submetido a reavaliação apesar de atualmente já ter 4 anos de idade, em parte devido às contingências causadas pela pandemia COVID-19. Dos dois doentes que não realizaram ecografia tiroideia ao diagnóstico, um apresenta um HC permanente dados os achados da cintigrafia tiroideia e o outro ainda tem menos de 3 anos de idade. Assim, na amostra de 18 doentes, após reavaliação diagnóstica, encontramos 16 (88,9%) doentes com HC permanente e dois (11,1%) doentes com HC transitório. Estas proporções são bastante diferentes comparativamente ao descrito por outros estudos, que apontam para 40%-54% de casos de HC transitório.<sup>5,7,21,22</sup> Contudo, à data da realização do estudo, os nossos dados apresentam um importante viés que se deve ao facto de quatro doentes ainda não terem diagnóstico definitivo (dois RN pré-termo com muito baixo peso ou extremo baixo peso ao nascimento, um RN de termo com baixo peso ao nascer e um RN de termo com síndrome de dificuldade respiratória com necessidade de internamento em cuidados intensivos) existindo uma forte possibilidade de estarmos perante casos de HC transitório.

Todos os doentes apresentaram um crescimento estatural e ponderal adequado à idade o que é concordante com a literatura, que indica que doentes com HC diagnosticados precocemente através do rastreio neonatal, sob tratamento adequado e seguimento regular apresentam padrões de crescimento normais e atingem uma estatura final adequada.<sup>1,6,23</sup>

Apesar do HC ser a causa mais comum para atraso mental, o tratamento atempado e rigoroso permite um desenvolvimento neurológico normal.<sup>1,23,24</sup> O coeficiente de inteligência (QI) dos doentes tratados de forma precoce e adequada é normal e semelhante ao QI de crianças sem HC. Em alguns casos pode ser detetada uma disfunção cerebral mínima, como alterações do comportamento, alterações da linguagem ou da motricidade fina, com pouca ou nenhuma interferência na vida diária. Habitualmente estas situações estão relacionadas com uma idade de início de tratamento superior aos 15-21 dias de vida, dose sub-ótima de levotiroxina (por tratamento inadequado ou pouca adesão ao tratamento), gravidade do hipotireoidismo inicial e níveis de T4 livre desadequados durante o seguimento.<sup>2,6,9,10</sup> As guidelines europeias recomendam que o desenvolvimento psicomotor e a progressão escolar sejam monitorizadas e registadas em todas as crianças com HC. Nas crianças com formas graves da doença (agenesia tiroideia, concentrações muito baixas de T4 livre ao diagnóstico ou concentrações muito altas de TSH ao diagnóstico), com controlo endócrino sub-ótimo, especialmente durante o primeiro ano, ou provenientes de famílias economicamente desfavorecidas, deve ser prestada maior atenção a atrasos do desenvolvimento e dificuldades de aprendizagem.<sup>6</sup> Na nossa amostra, 10 doentes realizaram avaliação formal do desenvolvimento. Dos restantes doze doentes, seis ainda apresentam idade inferior a 3 anos, mas verificamos que existem seis doentes que apesar de terem indicação ainda não realizaram a avaliação formal do desenvolvimento, o que poderá implicar um atraso no diagnóstico de alterações do desenvolvimento e consequente atraso na implementação de estratégias de melhoria/correção das mesmas. Relativamente aos cinco doentes com alterações do desenvolvimento, todos iniciaram levotiroxina nos primeiros 16 dias de vida, sendo que o doente com alterações mais graves (atraso cognitivo global muito inferior à média) foi o que iniciou tratamento mais precocemente, aos 9 dias de vida. Contrariamente ao descrito na literatura não foi verificada relação entre a presença de alterações do desenvolvimento com a idade de início de tratamento nem com o valor de TSH ao diagnóstico. Contudo, outros estudos publicados relatam achados semelhantes aos encontrados na nossa amostra.<sup>24-26</sup>

Identificamos como viés e limitações deste estudo, a sua natureza retrospectiva que limita e prejudica os dados obtidos, o pequeno tamanho da amostra e o facto do seguimento de alguns doentes ter sido inicialmente realizado por outras unidades. Atendendo a que a nossa unidade não é centro de referência para esta patologia, o número de novos diagnósticos pode estar subestimado, dado que alguns doentes da nossa área de influência podem estar a ser seguidos por outras unidades. Os resultados obtidos corroboram, na sua maioria, as descrições da literatura o que evidencia o acertado diagnóstico, tratamento e seguimento prestado a estes doentes. Este estudo permitiu ainda identificar algumas falhas no seguimento dos doentes o que conduziu à atualização do protocolo de atuação da unidade, segundo as diretrizes internacionais mais recentes.

Em conclusão, a deteção do HC através do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce revela-se de fundamental importância para o diagnóstico precoce e atempado destes doentes, permitindo evitar os danos neurológicos e morbimortalidade associada a

diagnósticos tardios. Pela possibilidade de erros ou resultados falsos negativos no rastreio, os clínicos devem manter um elevado grau de suspeição, independentemente do resultado do rastreio neonatal. Enfatizamos com este estudo, a importância do tratamento precoce e seguimento estreito dos doentes de forma a prevenir as sequelas da doença, e com o objetivo de alcançar padrões de crescimento e neurodesenvolvimento semelhantes a crianças saudáveis.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Rodrigues A, Carvalho A, Pereira DC, César R, Anselmo J. Hipotireoidismo congénito. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2014; 9: 41-52.
- Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD; en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotireoidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. An Pediatric 2019; 90: 250.e1-250.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.002.
- LaFranchi S. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate.[out 2020] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism>
- Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P, Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Programa Nacional de Diagnóstico precoce: Relatório 2018. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge;2019.
- Léger, J. Épidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale en France: données récentes. Biologie Aujourd'hui. 2019; 213: 1-5.
- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et

- al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:363-84. doi: 10.1210/jc.2013-1891
7. Santos-Silva R, Rosário M, Grangeia A, Costa C, Castro-Correia C, Alonso I, et al. Genetic analyses in a cohort of Portuguese pediatric patients with congenital hypothyroidism. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2019;32:1265-73. doi: 10.1515/jpem-2019-0047.
  8. Ares Segura S, Rodríguez Sánchez A, Alija Merillas M, Casano Sancho P, Chueca Guindulain MJ, Grau Bolado G; Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc Diagn Ter Pediatric.* 2019; 1:183-203.
  9. Wassener A. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol.* 2018; 45:1-18.
  10. Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014;35:336-47; quiz 348-9. doi: 10.1542/pir.35-8-336. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2014;35:446.
  11. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:170-3.
  12. Moëne B K, Ortega E X, Pérez M Moine, Mericq G V. Hipotiroidismo congénito: aspectos clínicos y ultrasonográficos. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85:98-105.
  13. Olivieri A; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Epidemiology of congenital hypothyroidism: what can be deduced from the Italian registry of infants with congenital hypothyroidism. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:7-9.
  14. Jaruratanasirikul S, Piriyaphan J, Saengkaew T, Janjindamai W, Sriplung H. The etiologies and incidences of congenital hypothyroidism before and after neonatal TSH screening program implementation: a study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:609-617. doi: 10.1515/jpem-2017-0340.
  15. Bekhit OE, Yousef RM. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Fayoum, Egypt: a descriptive retrospective study. *PLoS One.* 2013;8:e68048. doi: 10.1371/journal.pone.0068048.
  16. Scavone M, Carboni E, Stefanelli E, Romano G, Vero A, Giancotti L, et al. Prediction of Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism from Initial Thyroid Stimulating Hormone Levels. *Indian Pediatr.* 2018;55:1059-1061.
  17. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 ;22:115-8. doi: 10.6065/apem.2017.22.2.115.
  18. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, et al. Permanent vs transient congenital hypothyroidism: assessment of predictive variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:4428-36. doi: 10.1210/jc.2018-00362.
  19. Baş VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:485-9. doi: 10.1515/jpem-2013-0282.
  20. Wędrychowicz A, Furtak A, Prośniak A, Żuberek M, Szczerkowska M, Pacut P, et al. Extrathyroidal congenital defects in children with congenital hypothyroidism - observations from a single paediatric centre in Central Europe with a review of literature. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;25:114-21. doi: 10.5114/pedm.2019.87178.
  21. Aminzadeh M. Higher prevalence of permanent congenital hypothyroidism in the Southwest of Iran mostly caused by dysmorphogenesis: a five-year follow-up study. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62:602-8. doi: 10.20945/2359-3997000000085.
  22. Zdraveska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, Sukarova-Angelovska E, Kocova M. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia: predictors for transient or permanent hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2018;7:278-85.
  23. LaFranchi S. Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism. *UpToDate* .[out 2020] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-congenital-hypothyroidism>
  24. Buluş AD, Tiftik E. Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver Developmental Screening Test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:1061-6. doi: 10.1515/jpem-2016-0188.
  25. Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Erdogan S. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III. *Brain Dev.* 2013;35:392-7.
  26. Baysal BT, Baysal B, Genel F, Erdur B, Ozbek E, Demir K, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr.* 2017;54:381-4.