

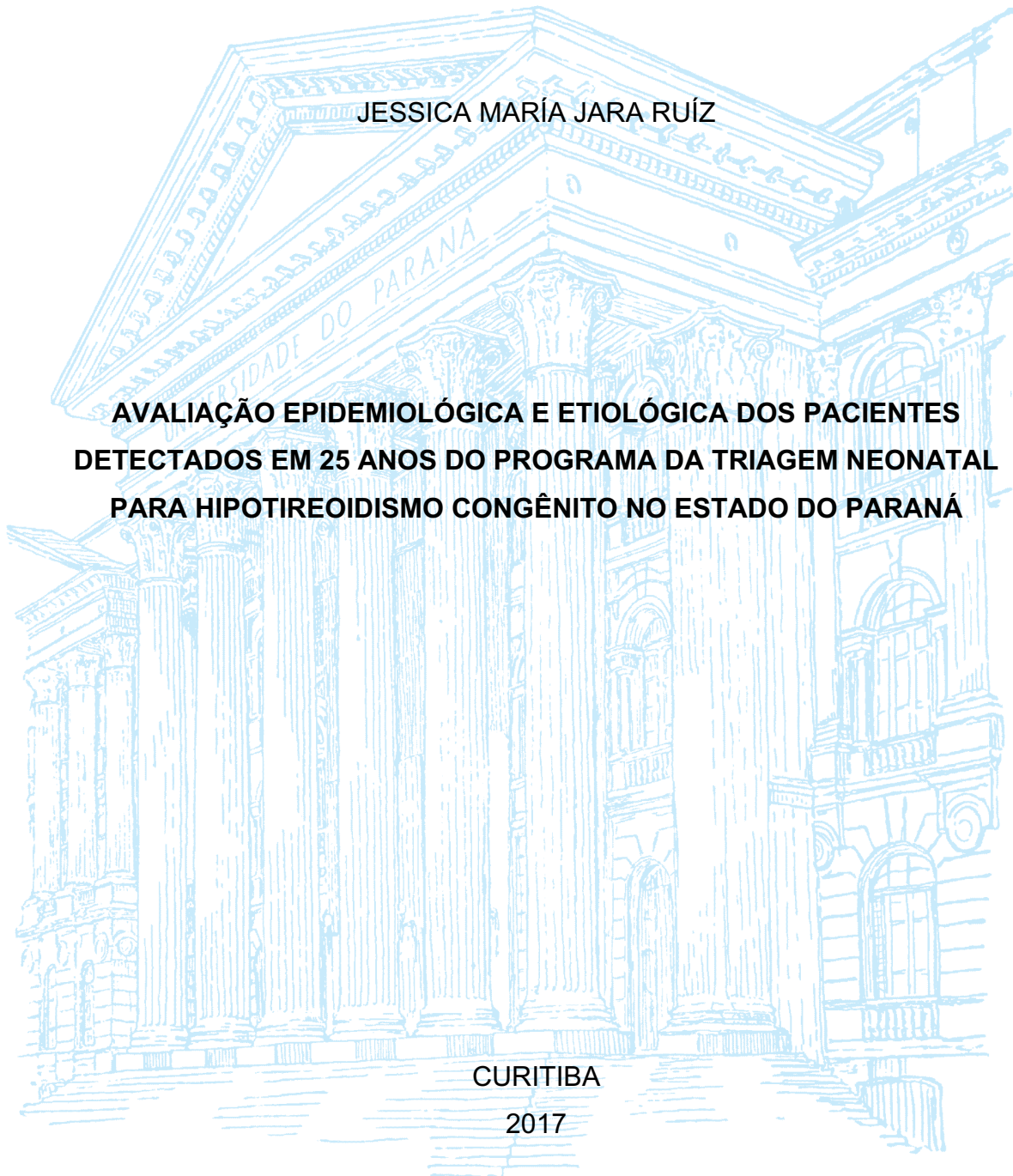
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JESSICA MARÍA JARA RUÍZ

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ETIOLÓGICA DOS PACIENTES  
DETECTADOS EM 25 ANOS DO PROGRAMA DA TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DO PARANÁ**

CURITIBA

2017



JESSICA MARÍA JARA RUÍZ

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ETIOLÓGICA DOS PACIENTES  
DETECTADOS EM 25 ANOS DO PROGRAMA DA TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DO PARANÁ**

Artigo apresentado à disciplina do Departamento de Pediatria como requisito parcial à conclusão do Curso de Endocrinologia Pediátrica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suzana Nesi França

CURITIBA

2017

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ETIOLÓGICA DOS PACIENTES  
DETECTADOS EM 25 ANOS DO PROGRAMA DA TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DO PARANÁ**

Autores: Jessica María Jara Ruíz<sup>1</sup>

Mousseline Torquato Domingues<sup>2</sup>

Marcella Rabassi De Lima<sup>3</sup>

Gabriela De Carvalho Kraemer<sup>4</sup>

Julienne Angela Ramires de Carvalho<sup>5</sup>

Rosana Marques Pereira<sup>6</sup>

Ehrenfried O. Wittig<sup>7</sup>

Luiz De Lacerda<sup>8</sup>

**Suzana Nesi França<sup>9</sup>**

1- Aluna de Pós-graduação - Especialização em Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

2- Coordenadora do Serviço de Referência da Triagem Neonatal - PR

3- Médica da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional - Serviço de Referência da Triagem Neonatal - PR

4- Médica do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. Médica da Fundação

Ecumênica de Proteção ao Excepcional - Serviço de Referência da Triagem Neonatal - PR

5- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.

6- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.

7- Médico da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional - Serviço de Referência da Triagem Neonatal – PR.

8- Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.

**9- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná.**

Correspondência: Jessica María Jara Ruíz

jessicajarayorg@gmail.com

Rua Padre Camargo, 250. Unidade de Endocrinologia  
Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do  
Paraná. CEP 80060-140.

Telefone: (41) 3204-2311

Título abreviado: Avaliação etiológica do Hipotireoidismo Congênito diagnosticado por triagem neonatal.

Palavras-chave: Hipotireoidismo congênito

Triagem neonatal

Etiologia

Disormonogênese

Disgenesia

Número de palavras: 5.302 palavras

Tipo de manuscrito: Artigo original

## RESUMO

**Introdução:** O Hipotireoidismo Congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais frequente. A triagem para hipotireoidismo no Estado do Paraná foi implantada em 1991 pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) e os pacientes são avaliados em convênio com o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Os objetivos deste estudo foram avaliar a evolução da prevalência da doença, a etiologia dos pacientes detectados, antecedentes familiares e anomalias associadas em 25 anos do programa da triagem neonatal no Estado do Paraná. **Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional e longitudinal com a avaliação dos nascidos vivos (NV) triados e detectados, nos quais foram analisados: gênero, idade início do tratamento, história familiar, presença de anomalias associadas, testes de função tireoidiana neonatal e no momento da confirmação do diagnóstico, além de exames de imagem. **Resultados:** No período foram triados 4.188.792 NV, com uma prevalência geral de 1/3.269 NV. Foram avaliados 1152 pacientes, destes 198 (17%) foram classificados como hipotireoidismo transitório (HT) e a causa definida mais frequente foi a doença tireoidiana materna. Dos 525 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo permanente a causa mais comum foi a disgenesia da tireoide em 68%, seguida da disormonogênese em 32%. Houve predomínio do sexo feminino principalmente nas disgenesias (70% vs 30% sexo feminino e masculino, respectivamente). A idade de início de tratamento dos pacientes confirmados foi com 16 dias de vida (máximo de 60, mínimo de 13 dias de vida). A consanguinidade foi observada mais frequentemente nos casos de disormonogênese. Das anomalias associadas, as cardiovasculares e a síndrome de Down foram as mais prevalentes. A frequência do HC, sua distribuição etiológica, seu predomínio no sexo feminino e suas associações com anomalias congênitas concordam com os relatos da literatura. **Conclusão:** Investigações adicionais devem ser realizados para o esclarecimento de anomalias associadas e definição etiológica precisa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital hypothyroidism (CH) is the most common congenital endocrine disorder. In the State of Paraná, Brazil, the newborn screening started in 1991 by the Ecumenical Foundation for Protection of Handicapped (FEPE). Patients are evaluated in the Pediatric Endocrinology Unit of the Federal University of Paraná (UFPR). In this present study, it is aimed to evaluate patients who were being followed up for CH, define the etiology, prevalence, familial risk factors and accompanying anomalies associated with CH. **Methods:** A 25-year retrospective cohort analysis was performed on 4.188.792 newborns from 1991 to 2016. Data collected included gender, age of treatment onset, history of CH in a relative, associated disease/malformation, initial and confirmatory (after 3-year-old) thyroid functions testes, and imaging findings. **Results:** The incidence of CH was found to be 1/3.269. A total of 1152 patients diagnosed with CH were identified, 198 (17%) had transient hypothyroidism and the major risk factor was maternal history of thyroid disease. Permanent CH was found in 525 patients. Dysgenesis, present in 68% of the cases was the most common etiology while 32% had dyshormonogenesis. The number of girls with dysgenetic glands was higher (70% vs 30% for girls and boys, respectively). The median age of treatment onset was 16 days (range, 60-13). Consanguinity had a higher rate in patients with dyshormonogenesis. Associated anomalies, as cardiovascular and Down Syndrome were the most prevalent. The frequency, etiology, sex distribution and congenital anomalies associated are consistent with previous related studies in the literature. **Conclusion:** More detailed investigations should be performed to evaluate associated anomalies and define the etiology of CH.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism, neonatal screening, etiology, dysgenesis, dyshormonogenesis.

## SUMÁRIO

Introdução e Objetivos.....	09
Metodologia.....	13
Resultados.....	17
Discussão.....	29
Conclusão.....	34
Referências.....	36

## INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais frequente e resulta em grave atraso de desenvolvimento físico e neurológico se não adequadamente tratado.

Antes do início dos programas de triagem neonatal, sua prevalência era de 1:7000 a 1:10000 nascidos-vivos (1). Após a implantação da triagem neonatal observou-se uma maior prevalência. Nos últimos anos tem se observado um número maior de casos em relação aos primeiros anos provavelmente devido ao aumento da sensibilidade dos testes, e uma redução dos pontos de corte do Hormônio tireoestimulante (TSH), permitindo então o diagnóstico de formas mais leves da doença. Nos Estados Unidos, foi observado um aumento da incidência, de 1:3985 em 1987 para 1:2273 em 2002 (2). Este aumento também foi relacionado com a variação étnica decorrente de uma maior miscigenação racial nos últimos anos. Foi descrita maior prevalência nos asiáticos, nativos americanos e hispânicos em comparação com a população afro-americana (2,3).

O principal objetivo dos programas de triagem neonatal é a detecção do HC para o início precoce do tratamento, evitando sequelas como o retardo mental. Estudos populacionais realizados na Europa e nos Estados Unidos relatam sensibilidade de 97 a 100% e especificidade de 98 a 100% (4).

No Brasil, a triagem é realizada com TSH em papel-filtro (TSH neo). Os testes de triagem com resultados alterados devem ser confirmados por meio da dosagem quantitativa venosa de TSH, T4 total (T<sub>4</sub>T) e/ou livre (T<sub>4</sub>L). Se houver

história de doença tireoidiana autoimune materna, deve ser feita a dosagem de anticorpos antitireoidianos no recém-nascido (RN) e na mãe (4).

As manifestações clínicas são pouco evidentes ao nascimento, pois em somente 5 a 15% dos RN aproximadamente 30% do T<sub>4</sub> materno atravessa a placenta, alcança o feto e oferece proteção parcial a uma disfunção tireoidiana fetal. No período neonatal apresentam sintomas inespecíficos como pele seca e áspera, fontanela anterior ampla e icterícia. O quadro clínico instala-se lentamente durante os primeiros meses de vida e evolui com sintomas mais graves como letargia, sucção débil e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (5). O bócio geralmente não está presente ao nascimento, mas pode se desenvolver ao longo dos anos nos casos de disormonogênese (6,7).

A investigação da etiologia do HC nunca deve postergar o início do tratamento a ser instituído o mais precocemente possível. A preparação hormonal recomendada é a levotiroxina (*l*-T<sub>4</sub>) na dose inicial de 10-15µg/kg/dia, com objetivo de normalizar rapidamente o T<sub>4</sub> e o TSH (8). A monitorização do HC deve ser mais frequente nos primeiros anos de vida, pois o desenvolvimento cerebral é dependente da reposição hormonal, mas o acompanhamento deverá ser mantido até a idade adulta (4, 9).

A causa mais frequente de HC são os defeitos na formação glandular durante a embriogênese, denominados disgenesias tireoidianas (DT), representando 85% dos casos. Esse grupo inclui a ectopia, a agenesia e a hipoplasia tireoidianas, que somam 30-45%, 35-45% e 5% dos casos,

respectivamente. As DT ocorrem de forma esporádica, sendo somente 2% de apresentação familiar relacionadas a mutações genéticas (10). O *PAX8*, *TSHR* e *NKX2-5* são fatores transcricionais que regulam o desenvolvimento da glândula tireoide e mutações dos genes que regulam esses fatores não estão associadas a síndromes, enquanto os fatores *FOXE1* e *NKX2-1* estão associados com HC sindrômico (11,12,13).

A segunda causa mais comum de HC são os erros inatos do metabolismo dos hormônios tireoidianos ou disormonogêneses. São defeitos autossômicos recessivos e incluem mutações em genes que codificam o transportador de iodo-sódio (NIS) (gene *SLC5A5*), a tireoperoxidase (TPO), a geração de peróxido de hidrogênio (genes *DUOXA1* e *DUOX2*), a tireoglobulina (Tg) e a iodotirosina deiodinase (14).

Causas incomuns de HC incluem defeitos no transporte de hormônios tireoidianos, como mutações no gene *MCT8*, a resistência à ação do hormônio tireoidiano, a resistência ao TSH e o hipotireoidismo central (15,16,17).

Crianças com HC têm maior risco de apresentar anomalias congênitas se comparadas com a população geral. As anomalias cardíacas são as mais prevalentes, seguidas pelas malformações renais, gastrointestinais e ósseas. Problemas auditivos ocorrem com maior frequência em crianças com HC, porém em pacientes tratados precocemente essa prevalência é menor que na época prévia ao início da triagem (18,19).

O uso de drogas indutoras de bócio pela mãe durante a gravidez como xaropes iodados, drogas antitireoidianas, lítio, amiodarona, fenitoína, rifampicina

e esteroides podem alterar a função tireoidiana do feto e RN. Outras causas maternas são a deficiência de iodo e anticorpos maternos bloqueadores da tireoide (14,20,41).

O programa de triagem neonatal no Brasil, foi implementado em 2001 (21), entretanto no Estado do Paraná a triagem para HC foi estabelecida em 1991 e desde o início os pacientes têm sido acompanhados com um protocolo pré-estabelecido por um convênio entre a Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) e a Universidade Federal do Paraná (UFPR).

O grande número de pacientes acompanhados em uma mesma instituição motivou a realização deste trabalho que teve por objetivos avaliar a prevalência e idade de início do tratamento do HC em 25 anos do programa da triagem neonatal no Estado do Paraná, identificar as causas permanentes e transitórias do HC e correlacionar as mesmas com a função tireoidiana no período neonatal e após os 3 anos (confirmação diagnóstica definitiva) além de avaliar os antecedentes familiares e as anomalias associadas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, analítico, retrospectivo e longitudinal, baseado na revisão dos prontuários de pacientes detectados pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado do Paraná (PTN-PR) realizado pela FEPE, acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR em 2007 com registro no BANPESQ sob número CAAE 0554.0208.000-06.

A população do estudo originou-se de 1170 crianças detectadas pela triagem neonatal e encaminhados para avaliação na UEP-UFPR durante o período de junho de 1991 até junho de 2016.

Foram excluídos os pacientes detectados pela triagem que não foram atendidos pelos ambulatórios da UEP - UFPR e FEPE ou por apresentarem dados insuficientes para a análise. Aplicados os critérios de exclusão fizeram parte do estudo 1152 crianças.

Foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade na primeira consulta e no início do tratamento, presença de consanguinidade entre os pais, história familiar de doença tireoidiana, retardo mental e surdo-mudez, presença de bócio ao longo do seguimento (considerada quando descrito tanto ao exame físico quanto ao ultrassom cervical e cintilografia tireoidiana), presença de anomalias associadas, achados ultrassonográficos e cintilográficos, avaliação genética desde 2003 (dos pacientes submetidos a sequenciamento genômico

realizado no Laboratório de Endocrinologia Molecular e Translacional LEMT - UNIFESP). Em relação aos testes de função tireoidiana, foram analisados valores de TSH neo, TSH, T<sub>4</sub>T e T<sub>4</sub>L pré-tratamento; TSH, T<sub>4</sub>T e T<sub>4</sub>L no momento da realização da cintilografia (estando a criança há pelo menos 30 dias sem LT<sub>4</sub>) e valor da captação de iodo (<sup>131</sup>I) em 24 horas ou mapeamento com tecnécio (<sup>99m</sup>Tc).

A triagem neonatal foi realizada por meio da dosagem de TSH em amostras de sangue colhidos em papel filtro por ensaio imunofluorométrico (Kit DELFIA® hTSH neonatal). A evolução da metodologia da triagem e os pontos de corte utilizados com o passar dos anos estão demonstrados na **TABELA 1**. A coleta da amostra é realizada obrigatoriamente no momento da alta hospitalar, nos casos de coleta realizada antes de 48 horas de vida é recomendado colher nova amostra na unidade básica de saúde entre 5 a 7 dias. (FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL, 2016)

As dosagens séricas de TSH e T<sub>4</sub> confirmatórias foram realizadas por métodos quantitativos de rotina com dosagens de concentrações séricas de TSH, T<sub>4</sub>T e T<sub>4</sub>L realizadas no momento da primeira consulta e foram comparados com valores de referência de acordo com a literatura (8).

**TABELA 1:** Evolução da metodologia e valores de corte do TSH do Programa da Triagem Neonatal do Estado do Paraná.

PERÍODO	TSH	OBSERVAÇÃO
1990 – 1996 (abr)	>20uU/mL – Convocado	
	20-50uU/mL - Reconvocação	
	>50 uU/mL (1ª amostra) - Consulta	
1996 – 2000 (abr)	<b>15,0 uU/mL- Convocado</b>	Diminuição do valor de corte
	>50 uU/mL(1ª amostra) - Consulta	
2000-2003 (nov)	<2m: até 15,0 uU/mL <b>2-6m: 10,0 uU/mL</b> <b>6m: 5,0 uU/mL</b>	Divisão por idade
	>50 uU/mL (1ª amostra) - Consulta	
2003-2008 (ago)	<48h vida: 15uU/mL	Diminuição do valor de corte Mudança do valor para encaminhamento inicial para consulta
	>48h -6m: 10uU/mL	
	>6m: 5uU/mL	
	<b>&gt; 30,0 uU/mL (1ª amostra) - Consulta</b>	
2008-2010 (ago)	<48h vida: até 15uU/mL	Mudança do valor para encaminhamento inicial para consulta
	>48h - 6m: 10uU/mL	
	>6 m: 5,0uU/mL	
	<b>&gt;20,0 uU/mL(1ª amostra) - Consulta</b>	
2010-2011 (set)	<48h vida: até 15uU/mL	<b>RNPT - repetir entre 20º e 45º dias de vida</b>
	>48h - 6m: 10uU/mL	
	>6 m: 5,0uU/mL	
	>20,0 uU/mL (1ª amostra) - Consulta	
2011-2016	Mantido	<b>RNPT - repetir entre 20º e 30º dias de vida</b>

Fonte: Programa de Triagem Neonatal - Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE).2016

Dosagem de anticorpo antitireoidiano (anticorpo bloqueador do receptor do TSH - TRAb) foram realizadas em filhos de mães com Doença de Graves ou doença tireoidiana de etiologia desconhecida quando disponíveis, na tentativa de justificar uma elevação transitória do TSH.

Feita a confirmação diagnóstica, o início do tratamento (na primeira consulta) foi instituído. A dose inicial de  $l\text{-T}_4$  utilizada foi 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , monitoramento e concentrações alvo dos testes de função tireoidiana utilizados no serviço foram estabelecidos conforme a recomendação da literatura (4,8,22).

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), sendo aplicados testes estatísticos de acordo com o tipo da variável (quantitativas ou qualitativas). Para a descrição das variáveis quantitativas foram consideradas a média, mediana, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão. Para sumarização das variáveis qualitativas foram consideradas frequências e percentuais. A comparação dos períodos de interesse, em relação à taxa de crianças examinadas para cada 100.000 triagens foi realizada considerando-se o ajuste de um modelo linear generalizado com variável resposta seguindo uma distribuição de Poisson. Para comparação das variáveis qualitativas nominais, em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para avaliar as possíveis diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica, foram aplicados os testes paramétricos (t de Student). Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

## RESULTADOS

Entre 1991 e junho de 2016 foram registrados 4.143.551 nascidos vivos no Estado do Paraná. Neste período foram atendidos 1170 pacientes devido à suspeita de HC pela triagem neonatal, com uma prevalência de 1/3.269

**TABELA 2** - Prevalência de HC no período de 1991 a junho 2016 (n=1170)

ANO	NASCIDOS VIVOS	TRIADOS	DETECTADOS	ATENDIDOS	PREVALÊNCIA
1991	170.556	45.241	4	4	1/11.310,3
1992	171.353	108.359	20	16	1/5.418,0
1993	171.212	157.179	27	24	1/5.821,4
1994	176.896	179.105	50	48	1/3.582,1
1995	166.973	186.659	49	49	1/3.809,4
1996	166.532	169.970	58	52	1/2930,5
1997	160.280	170.973	49	48	1/3.489,2
1998	166.293	167.800	50	49	1/3.356,0
1999	186.111	171.534	50	50	1/3.430,7
2000	179.160	174.270	48	49	1/3.630,6
2001	166.900	165.318	43	42	1/3.844,6
2002	164.812	171.291	51	46	1/3.358,6
2003	156.997	176.905	43	41	1/4.114,1
2004	159.268	177.125	55	48	1/3.220,5
2005	159.910	180.269	53	53	1/3.401,3
2006	154.626	179.156	50	49	1/3.583,1
2007	147.640	166.145	31	27	1/5.359,5
2008	151.122	167.751	60	54	1/2.795,9
2009	149.282	162.325	46	43	1/3.528,8
2010	152.048	169.576	51	48	1/3.325,0
2011	152.907	168.667	69	66	1/2.444,4
2012	153.956	169.715	49	46	1/3.463,6
2013	155.764	169.343	67	61	1/2.527,5
2014	159.918	171.681	72	65	1/2.384,5
2015	159.581	173.219	67	62	1/2.585,4
2016*	82.023	89.216	69	30	1/1.293,0
<b>TOTAL</b>	<b>4.142.120</b>	<b>4.188.792</b>	<b>1281</b>	<b>1170</b>	<b>1/3.269,9</b>

Fonte: Dados do IBGE 1991-1998; Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (SESA/PR) 1999-2005

\* Período jan-jun 2016.

nascidos vivos (NV) **TABELA 2.**

A **TABELA 3** mostra a prevalência do HC de acordo com a metodologia da triagem adotada nos diferentes períodos. Observou-se um aumento da prevalência de 1/4.510 NV no primeiro período para 1/2.296 NV no último período.

**TABELA 3 – Prevalência do HC conforme mudanças dos valores de corte**

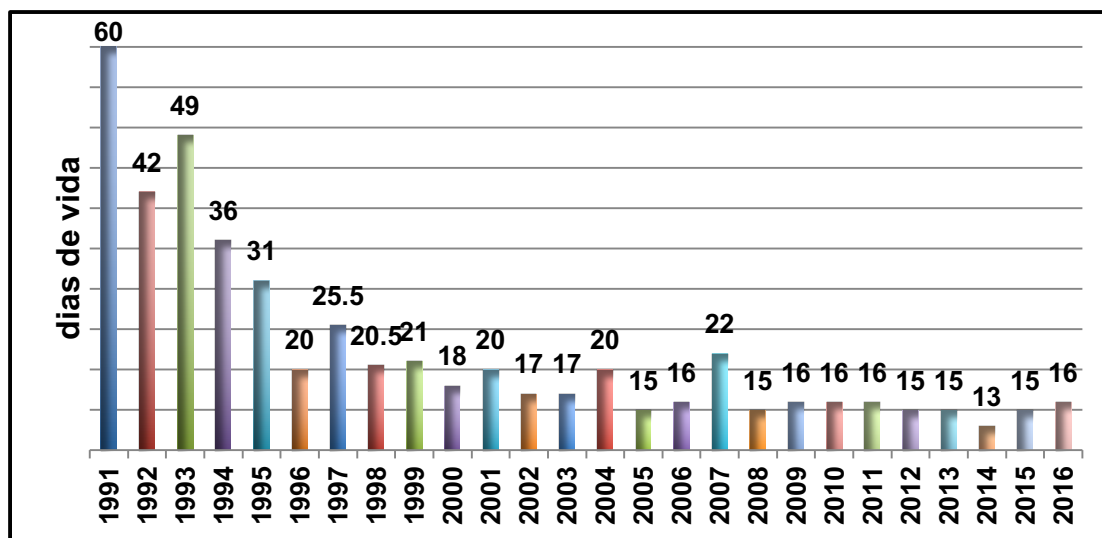
<b>PERIODO</b>	<b>TRIADOS</b>	<b>DETECTADOS</b>	<b>ATENDIDOS</b>	<b>PREVALÊNCIA (1/Nascidos Vivos)</b>
1991 - 1995	676.543	150	141	1/4.510,3
1996 – 2000	854.547	255	248	1/3.351,2
2001 - 2003	513.514	137	129	1/3.748,3
2004 - 2008	870.446	249	231	1/3.495,8
2009 - 2010	331.901	97	91	1/3.421,7
2011 – 2016*	941.841	393	330	1/2.296,5
<b>TOTAL</b>	<b>4.188.792</b>	<b>1281</b>	<b>1170</b>	<b>1/3.269,9</b>

Fonte: Programa de Triagem Neonatal - Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE).2016

\* Período jan-jun 2016.

Dos 1152 pacientes incluídos no estudo, 464 (40,3%) eram do sexo masculino e 688 (59,7%) do sexo feminino. A mediana de idade da primeira consulta e início do tratamento foi de 18 dias de vida (13 – 60 dias de vida). Observou-se uma diminuição da idade com o passar dos anos conforme a **FIGURA 1.**

**FIGURA 1 - MEDIANA DE IDADE DE INÍCIO DE TRATAMENTO**



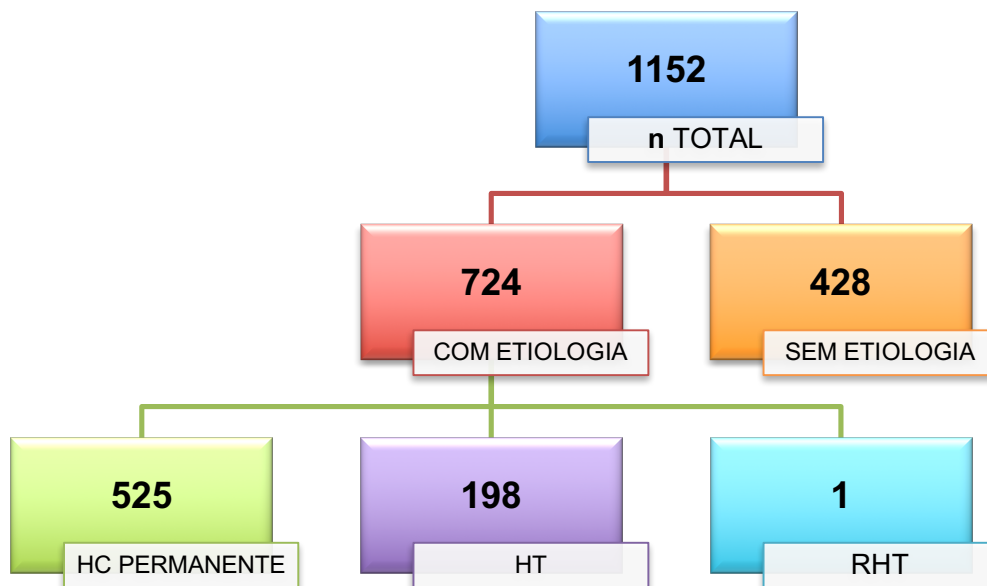
Do total dos pacientes com suspeita de HC pelo valor de TSH da triagem, 1030 (89,4%) tiveram o diagnóstico confirmado de HC no período neonatal, 121 (10,5%) de hipotireoidismo transitório (HT) e uma criança com Resistência ao Hormônio-tireoidiano (RHT). A **TABELA 4** mostra os resultados da dosagem sérica do TSH, T<sub>4</sub>T e T<sub>4</sub>L no período neonatal.

**TABELA 4 – Valores de TSH, T<sub>4</sub>T, T<sub>4</sub>L no período neonatal dos casos do HC confirmados e transitórios.**

Variável	Diagnóstico inicial	n	Mediana	Mínimo	Máximo
T <sub>4</sub> T (µg/dl)	HC confirmado	954	3,02	0,27	11,42
	HT neonatal	112	11,85	6,54	24,9
T <sub>4</sub> L (ng/dl)	HC confirmado	617	0,66	0,01	21,3
	HT neonatal	83	1,42	0,86	17,2
TSH (µU/ml)	HC confirmado	997	100	3,34	945
	HT neonatal	115	4.17	0.02	9.85

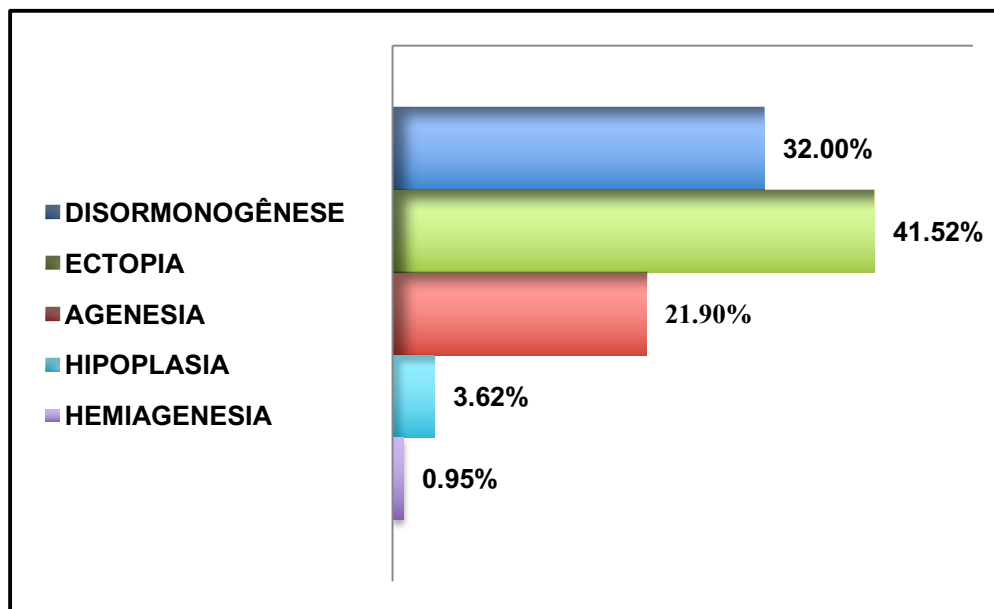
Para confirmação definitiva do diagnóstico, a partir dos três anos de idade os pacientes foram submetidos à cintilografia de tireoide após a suspensão do tratamento por 30 dias. 724 crianças tiveram o diagnóstico confirmado por cintilografia conforme **FIGURA 2**. Em 428 crianças o diagnóstico etiológico ainda não foi estabelecido pelos seguintes motivos: a) 204 estão em acompanhamento aguardando a realização da cintilografia; b) 149 foram encaminhados para outros serviços; c) 63 com perda de seguimento e d) 12 pacientes foram a óbito.

**FIGURA 2** - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO HC DETECTADO PELA TRIAGEM



Dentre os 525 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo permanente a causa mais comum foram as disgenesias da tireoide em 68%, seguida do diagnóstico de disormonogênese em 32%, conforme demonstrado na **FIGURA 3**.

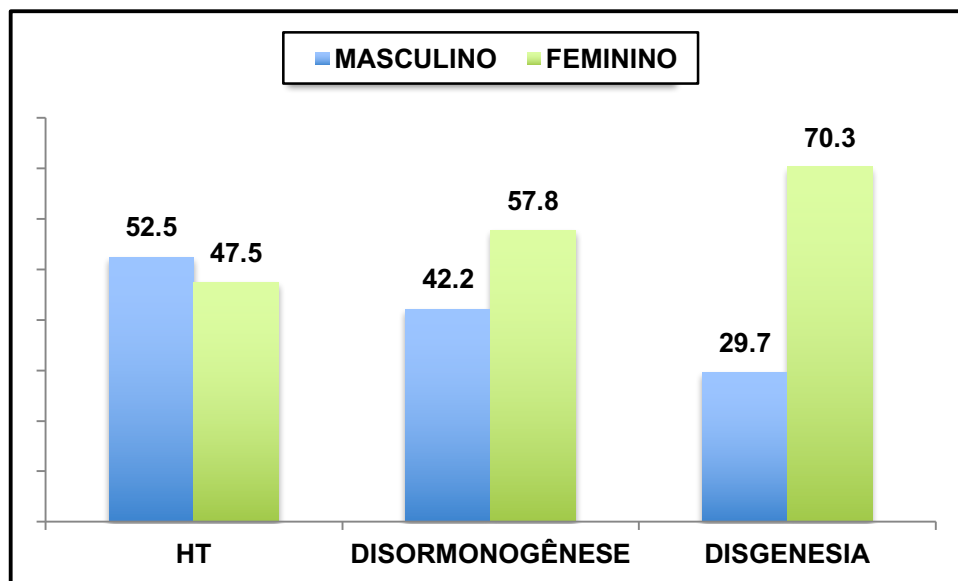
**FIGURA 3 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO HIPOTIREOIDISMO PERMANENTE**



A ultrassonografia de tireoide como complementação da investigação diagnóstica foi realizada em 320 pacientes, dos quais 62% apresentaram tireoide tóxica e em 38% não foi visualizado tecido tireoidiano.

Observou-se um predomínio do sexo feminino entre os pacientes com hipotireoidismo permanente, principalmente nos casos de disgenesia tireoidiana como demonstrado na **FIGURA 4**. Entre os pacientes com HT a distribuição dos sexos foi semelhante.

**FIGURA 4** – DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DE ACORDO COM A ETIOLOGIA DO HC.



As **TABELAS 5 e 6** mostram os valores de  $T_4T$ ,  $T_4L$  e TSH no período neonatal e no momento da confirmação diagnóstica, respectivamente, de acordo com o diagnóstico final dos pacientes com diferença estatisticamente significativa entre as etiologias.

**TABELA 5** – Valores de T<sub>4</sub>T, T<sub>4</sub>L, TSH no período neonatal de acordo com a etiologia.

Variável	Diagnóstico final	n	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>T<sub>4</sub>T</b> (µg/dl)	<b>Disormonogênese</b>	151	2,81	0,06	16,50
	<b>Agenesia</b>	107	0,97	0,00	19,10
	<b>Ectopia</b>	207	3,70	0,01	14,48
	<b>Hemiagenesia</b>	5	3,87	1,46	6,95
	<b>Hipoplasia</b>	15	1,13	0,09	10,29
<b>T<sub>4</sub>L</b> (ng/dl)	<b>Disormonogênese</b>	79	0,60	0,01	11,08
	<b>Agenesia</b>	33	0,30	0,01	1,30
	<b>Ectopia</b>	81	0,59	0,15	1,59
	<b>Hemiagenesia*</b>	1	0,66	0,66	0,66
	<b>Hipoplasia</b>	6	0,47	0,28	1,50
<b>TSH</b> (µU/ml)	<b>Disormonogênese</b>	156	75,00	3,58	813,00
	<b>Agenesia</b>	110	104,55	44,00	912,00
	<b>Ectopia</b>	217	100,00	10,50	945,00
	<b>Hemiagenesia</b>	5	75,00	19,00	200,00
	<b>Hipoplasia</b>	15	100,00	32,20	577,00

(\*) Diagnóstico que não entrou na comparação em função do pequeno número de casos.

- T<sub>4</sub>T: Disormonogênese vs Agenesia p<0,001; Agenesia vs Ectopia p<0,001; Ectopia vs Hipoplasia p=0,046.

- T<sub>4</sub>L: Disormonogênese vs Agenesia p<0,001; Agenesia vs Ectopia p<0,001.

- TSH: Disormonogênese vs Agenesia p<0,001; Disormonogênese vs Ectopia p<0,001.

-Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis; p<0,05

**TABELA 6** – Valores de T<sub>4</sub>T, T<sub>4</sub>L, TSH na confirmação do diagnóstico de acordo com a etiologia.

Variável	Diagnóstico final	n	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>T<sub>4</sub>T</b> <b>CINTILO</b> (µg/dl)	<b>Disormonogênese</b>	140	6,95	0,23	13,80
	<b>Agenesia</b>	97	1,00	0,01	15,50
	<b>Ectopia</b>	183	2,56	0,01	16,90
	<b>Hemiagenesia</b>	4	5,43	1,97	7,83
	<b>Hipoplasia</b>	14	1,00	0,57	8,01
<b>T<sub>4</sub>L</b> <b>CINTILO</b> (ng/dl)	<b>Disormonogênese</b>	87	1,00	0,10	5,68
	<b>Agenesia</b>	49	0,40	0,11	1,34
	<b>Ectopia</b>	112	0,42	0,01	1,79
	<b>Hemiagenesia*</b>	2	0,74	0,33	1,15
	<b>Hipoplasia</b>	11	0,40	0,06	1,10
<b>TSH</b> <b>CINTILO</b> (µU/ml)	<b>Disormonogênese</b>	147	24,99	1,41	472,00
	<b>Agenesia</b>	104	100,00	18,50	726,00
	<b>Ectopia</b>	200	100,00	0,11	582,00
	<b>Hemiagenesia</b>	5	55,70	9,52	139,00
	<b>Hipoplasia</b>	15	100,00	16,20	334,00

(\*) Diagnóstico que não entrou na comparação em função do pequeno número de casos.

- T<sub>4</sub>T: Disormonogênese vs Agenesia p<0,001; Disormonogênese vs Ectopia p<0,001; Disormonogênese vs Hipoplasia p<0,001; Agenesia vs Ectopia p<0,001; Agenesia-Hemiagenesia p=0,002; Ectopia vs Hipoplasia p=0,028; Hemiagenesia vs Hipoplasia p=0,016.

- T<sub>4</sub>L: Disormonogênese vs Agenesia p<0,001; Disormonogênese vs Ectopia p<0,001; Disormonogênese vs Hipoplasia p<0,001; Agenesia vs Ectopia p=0,001.

- TSH: Disormonogênese vs Agenesia p<0,001; Disormonogênese vs Ectopia p<0,001; Disormonogênese vs Hipoplasia p<0,001; Agenesia vs Ectopia p<0,001; Agenesia vs Hemiagenesia p=0,003; Ectopia vs Hemiagenesia p=0,039.

- Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis; p<0,05

Além dos 121 pacientes com diagnóstico de HT no período neonatal (conforme valores de TSH e T<sub>4</sub> mostrados na **TABELA 4**), 77 pacientes classificados inicialmente como hipotireoidismo confirmado tiveram diagnóstico de HT na evolução, perfazendo 198 pacientes. A **TABELA 7** mostra os valores iniciais e da avaliação final dos 77 pacientes. Dentre os antecedentes maternos gestacionais identificadas nos casos de HT o mais prevalente foi a Doença de Graves materna, observada em 41 pacientes, seguida por hipotireoidismo

materno em 9 e uso de iodeto de potássio em 7. O uso de drogas antitireoidianas estava presente em 2 dos pacientes.

**TABELA 7 - Valores de T<sub>4</sub>T, T<sub>4</sub>L, TSH na confirmação do diagnóstico de HT**

<b>Momento</b>	<b>n</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>T<sub>4</sub>T</b>	52	9,7	5,52	15,1
<b>T<sub>4</sub>L</b>	41	1,25	0,97	1,82
<b>TSH</b>	65	2,8	0,2	5,8

Consanguinidade estava relatada em 850 dos prontuários analisados, estando presente em 7,4% do pacientes com disormonogênese (6 eram parentes de 1º grau e 5 de 2º grau), 1,2% das disgenesias (3 parentes de 1º grau e 1 de 2º grau) e finalmente em 3,2% dos pacientes com HC sem etiologia definida, todos com associação de 2º grau.

A história familiar de doença tireoidiana foi positiva em 22.9% (237) dos 1031 prontuários analisados, enquanto a história familiar para surdo-mudez e retardo mental foi positiva em 1,3% e 3,5% dos pacientes analisados, respectivamente.

Para investigação de anomalias congênitas associadas, 300 pacientes foram submetidos a avaliação por ecocardiograma com resultado alterado em 98. As alterações encontradas estão descritas na **TABELA 8**. Doenças associadas foram descritas em 99 pacientes, e a Síndrome de Down estava presente em 18 pacientes, as demais alterações estão descritas na **TABELA 9**.

**TABELA 8 – Alterações cardiovasculares associadas ao HC**

<b>Alterações funcionais</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Refluxo tricúspide	8	0,7%
Insuficiência mitral	4	0,3%
Refluxo mitral	3	0,3%
<b>Alterações estruturais</b>		
Comunicação interatrial (CIA)	20	1,7%
Forame oval pérvio (FOP)	16	1,4%
Comunicação interventricular (CIV)	14	1,2%
Persistência do canal arterial (PCA)	14	1,2%
Estenose de ramo pulmonar	11	1,0%
Falso tendão	5	0,4%
Tetralogia de Fallot	1	0,1%
Coarctação de aorta	1	0,1%
Levocardia	1	0,1%
<b>TOTAL</b>	<b>98</b>	<b>100%</b>

**TABELA 9 – Anomalias congênitas e doenças associadas ao HC**

<b>Síndromes</b>	<b>n</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>
Síndrome de Down	18	12	6
Síndrome de Seckel	1		1
Síndrome de Goldenhar	1		1
Síndrome de Patau	1		1
Síndrome de Rett	1		1
Síndrome de Sotos	1		1
<b>Anomalias e Doenças</b>			
Deficiência de GH	3	1	2
Hiperuricosúria idiopática	1		1
Diabetes monogênico - MODY	1		1
B Talassemia minor	1	1	
<b>Sistema Gastrointestinal e Respiratório</b>			
Doença celíaca	2	1	1
Ânus imperfurado	1	1	
Ânus anteriorizado	1		1
*RGE	4	1	3
Atresia de esôfago	1		1
Fenda palatina	2	1	1
Hérnia umbilical	1		1
Doença de Hirschsprung	1		1
Atresia laríngea	1		1

Malformação de vias aéreas superiores	1		1
Laringomalácia	1	1	
<b>Sistema Auditivo</b>			
Hipoacusia	3	1	2
<b>Sistema Neurológico</b>			
Epilepsia	7	4	3
Mielomeningocele	2		2
Macrocrania	3	3	
Microcefalia	2		2
<b>Sistema Esquelético</b>			
Hipocondroplasia	1	1	
Pé equino	1		1
Sindactilia	2	1	1
Polidactilia	3	2	1
Paquidermodactilia	1	1	
Escoliose	2		2
Braquicefalia	1	1	
Cifose torácica	1	1	
Displasia de quadril	2	1	1
Osteocondroma de joelho	1		1
<b>Sistema Urogenital</b>			
**RVU	1		1
Hidronefrose	1		1
Criptorquidia	4	4	
Cisto de cordão espermático	1	1	
Hipospádia	2	2	
Micropênis	1	1	
<b>Olhos</b>			
Microftalmia	2	1	1
Estrabismo convergente	2	1	1
<b>Pele</b>			
Psoríase	1		1
Albinismo	1		1
Alopecia Areata	3		3
Vitiligo	1	1	
Hemangioma palpebral	2		2
<b>TOTAL</b>	<b>99</b>	<b>46</b>	<b>53</b>

\* RGE: Refluxo gastro-esofágico, \*\*RVU: Refluxo vésico-ureteral.

A descrição das mutações encontradas na investigação genética de 14 pacientes com HC e familiares de 1º grau encontra-se na **TABELA 10**. Os pacientes analisados foram preferencialmente os que apresentaram diagnóstico de disgenesia, e um paciente com disormonogênese. O único paciente com resistência ao hormônio tireoidiano apresentou uma mutação no gene da subunidade beta do receptor do hormônio tireoidiano.

<b>TABELA 10 – Mutações encontradas nos pacientes com HC</b>					
<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Gene</b>	<b>Mutação</b>	<b>Família</b>
GDB	F	Ectopia	<b>NKX2-5</b>	p.Glu21Glu (ht)	Sem mutação
NG	F	Ectopia		p.Glu21Glu (ht)	Sem mutação
JPR	M	Ectopia		p.Glu21Glu (ht)	p.Glu21Glu (ht), Mãe, Pai, Irmã
AMM	F	Disormonogênese		p.Glu21Glu (ht)	Sem mutação
LMF	F	Agénese		p.Glu21Glu (ht)	p.Glu21Glu (hm) – PAI
WLO	M	Hipoplasia	<b>BCL2L12</b>	Gly47Val	Sem mutação
MVR	F	Agénese		Gly47Val	Sem mutação
MMM	F	Agénese		Arg144Stop	Sem mutação
BHB	F	Agénese		Arg144Stop	Sem mutação
IMF	F	Agénese	<b>HOXA2</b>	p.His286Tyr (ht)	Sem mutação
ML	F	Agénese		p.Val372Ile (ht)	Sem mutação
HA	F	RHT	<b>TR-beta</b>	p.Met313Val	p.Met313Val, Mãe
JLF	F	Hipoplasia	<b>PAX 8</b>	p.Arg52Pro	Sem mutação
JMN	M	Hemiagénese	(1)	(2)	Sem mutação

## DISCUSSÃO

A evolução da triagem neonatal do HC aumentou a sensibilidade para a detecção da doença com o passar dos anos, conforme evidenciado neste estudo e em outros relatos da literatura, melhorando o prognóstico dos pacientes ao permitir um início de tratamento precoce e um acompanhamento especializado para a investigação etiológica (7). Entretanto, esta investigação ainda é um desafio, visto que a base genética da maioria dos casos ainda não é conhecida (13).

No decorrer dos anos, foram realizadas mudanças nas estratégias de triagem pela FEPE, se adequando à realidade do estado e por recomendações da literatura para melhorar a detecção da doença. Como a coleta é realizada à nível hospitalar, a coleta precoce (realizada antes das 48h de vida) pode ocasionar resultados falsos positivos. A FEPE realiza educação continuada nos locais de coleta, além de implementar desde o ano de 2010 a repetição da triagem neonatal após 20 dias de vida nos prematuros. Das 1152 crianças avaliadas neste estudo 89,4% confirmaram o diagnóstico no período neonatal mostrando a efetividade da triagem para o HC.

Em países desenvolvidos como Estados Unidos e Alemanha, a cobertura da triagem neonatal chega a 100% (3). No ano de 2012 a triagem no Brasil apresentou uma cobertura de 83,9% (3). Segundo os últimos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIASUS 2014) as maiores coberturas do teste são no sudeste e sul do país (estados em Fase IV do PTN). O Paraná apresentou uma cobertura de 98,8% em 2015.

Nesta pesquisa, encontramos uma variação da prevalência de 1/11.319 NV em 1991 a 1/2.585 NV em 2015 devido a um aumento de casos detectados. Podemos observar também, se compararmos por períodos um aumento na prevalência entre 2011 e 2016 provavelmente devido à maior conscientização sobre a coleta em prematuros nas maternidades. Alguns estudos defendem a possibilidade de uma mudança na etnicidade da população associada ao aumento de nascimentos prematuros e de baixo peso (<1500g), os quais poderiam se correlacionar com a maior incidência de HC. (2,3).

Em 2007 observou-se um número menor de pacientes detectados em relação a outros anos, o que levou a uma diminuição na prevalência para 1/5.359. Não foi encontrada uma explicação razoável para tal fenômeno, visto que não houve mudanças na metodologia da triagem.

Para que o início do tratamento ocorra em tempo adequado, todas as etapas da triagem neonatal desde a coleta, envio, processamento das amostras e convocação dos casos suspeitos devem ser otimizadas. Graças a esse aperfeiçoamento contínuo, a idade no início do tratamento caiu de 60 dias de vida no início do programa em 1991 para 30 dias de vida em 1996. Nos últimos anos a mediana de idade é 15 dias de vida. Esse valor está abaixo da média nacional, pois estados como Santa Catarina descrevem a primeira consulta entre 15 e 20 dias, enquanto Minas Gerais e São Paulo relatam 28 dias (23,24,5,25).

A incidência dos casos de HC no sexo feminino é maior do que o sexo masculino, com uma proporção de 2:1 conforme dados da literatura (10). Neste

estudo o sexo feminino foi o mais prevalente na proporção de 1,5:1. A predominância do sexo feminino pode ser justificada por um maior número de casos de disgenesias, uma vez que as ectopias são duas vezes mais comuns no sexo feminino do que no masculino (23,24).

Das 1152 crianças avaliadas, 357 apresentaram disgenesia, sendo 70,3% do sexo feminino. O subtipo mais prevalente foi a ectopia, correspondendo a 218 (42%) casos. Já o diagnóstico de disormonogênese correspondeu a 168 (32%) pacientes com 57,8% representando o sexo feminino. O aumento na frequência do HC vem sendo foco de discussões nos últimos anos. Veisani e colaboradores (26) relataram uma incidência de 2/1000 NV, sendo a disormonogênese a etiologia mais comum, devido provavelmente a uma maior consanguinidade parental (25%) assim como um possível aumento de pacientes com HT não diagnosticados na fase neonatal que necessitarão tratamento com  $l$ -T<sub>4</sub>. No entanto fatores autoimunes, ambientais e pré-natais devem ser considerados (28,29, 40).

Ao comparar os valores de TSH, T<sub>4</sub>T e T<sub>4</sub>L no período neonatal e no momento da cintilografia, observamos uma variação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) de acordo com as diferentes etiologias. Foi observado valores de T<sub>4</sub>T mais baixos em pacientes com agenesia, evidenciando a importância deste exame como fator de gravidade da doença(43).

No período neonatal, 121 pacientes receberam o diagnóstico de HT, aumentando para 198 no momento da cintilografia, demonstrando que 39% dos

pacientes com este diagnóstico receberam medicação até o término da investigação etiológica. Ao compararmos com a literatura, esse valor foi de 29,4% nos Estados Unidos (30), 38% na França (32) e 11,2% na Grécia (31), mostrando que em muitos casos de HT há necessidade de tratamento medicamentoso em uma porcentagem significativa de crianças por algum tempo.

De acordo com Olivieri e colaboradores (33), a consanguinidade em primeiro grau está presente em 2 a 3% dos pacientes com HC, sendo a maioria destes (65%) disormonogênese. Neste estudo, a consanguinidade esteve presente em 7,4% dos pacientes com o diagnóstico de disormonogênese, 1,2% dos pacientes com disgenesias e 3,2% dos pacientes sem etiologia definida. Essa maior prevalência pode ser justificada pela associação da disormonogênese com mutações genéticas e maior prevalência familiar (22,34).

As anomalias congênitas extra-tireoidianas estão presentes em 15 a 28% dos pacientes com HC, sendo as anomalias cardíacas as mais comuns, chegando a 8% do total de pacientes avaliados (35,36,37). Este estudo evidenciou que 17,1% dos pacientes possuíam algum tipo de anomalia associada, sendo quase metade destes apresentavam alterações cardíacas, somando 8,4% do total. Estudos tem demonstrado um risco 5 vezes maior de malformações cardíacas comparando com a população geral (35). Fica clara a importância de exames complementares como o ecocardiograma para o diagnóstico dessas anomalias. Já que o exame clínico não é suficiente.

Os pacientes com HC têm 20 a 50 vezes mais chances de apresentar Síndrome de Down (38,39). Em um estudo realizado na Turquia, Baş e colaboradores (37) encontraram essa associação em 6,5% dos pacientes com HC. Nesta amostra, este diagnóstico foi encontrado em 1,5% dos pacientes, correspondendo a uma frequência 10 vezes maior do que a população geral.

A investigação da base genética do HC tem sido feita para pesquisa de vários genes já conhecidos como causadores de HC e também de novos genes candidatos. Os pacientes deste grupo estudados até o momento foram principalmente portadores de disgenesias e 1 paciente com disormonogênese, apresentando mutações nos genes *NKX2-5*, *BCL2L12*, *HOXA2*, *HOXD3*, *FOXJ1*, *TBX1*, *LEFTY1*, *FOXQ1*, *PAX8* e *TR-beta*. As mutações dos genes *NKX2-5* e *TR-beta* tiveram associação familiar (41,42,43).

## CONCLUSÕES

A prevalência do HC aumentou com o passar dos anos e é compatível com a literatura. Observou-se que a idade de início do tratamento caiu de 60 dias no início da triagem para uma mediana de 15 dias na última década.

A causa mais comum de HC permanente são as disgenesias tireoidianas, principalmente a ectopia, enquanto a frequência de disormonogênese é maior do que a relatada nos primeiros anos do programa, provavelmente devido à detecção de casos mais leves. Os pacientes com agenesia de tireoide apresentaram valores mais baixos de T<sub>4</sub>T e TSH no momento de diagnóstico neonatal e na confirmação diagnóstica.

Houve predomínio do HC no sexo feminino principalmente nas disgenesias tireoidianas.

Observou-se HT em 17% dos pacientes diagnosticados pela triagem neonatal nos quais a causa detectável mais comum foi a doença tireoidiana materna. Entretanto alguns pacientes necessitaram de tratamento e o diagnóstico de HT só foi estabelecido na evolução.

A alta frequência de anomalias cardíacas sugere a necessidade de ecocardiograma nos pacientes com HC permanente.

A frequência do HC, sua distribuição etiológica, o predomínio no sexo feminino e a associação com anomalias congênitas estão de acordo com os relatos da literatura. Investigações adicionais devem ser realizadas para o

esclarecimento de anomalias associadas, incluindo o ecocardiograma.

A evolução da triagem neonatal no mundo contribuiu de maneira significativa para a melhora do prognóstico dos pacientes e deve ser adequada à realidade de cada estado para uma maior abrangência.

## REFERÊNCIAS

1. ALM, J.; LARSSON, A.; ZETTERSTROM, R.; Congenital Hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. **Acta Paediatrica Scandinavica** 1978, 67: 1-3, 1978.
2. HARRIS, K.B.; PASS, K.A.; Increase in Congenital Hypothyroidism in New York State and in The United States. **Molecular Genetics and Metabolism** V.91:268-277, 2007.
3. FORD, G., LAFRANCHI, S.H.; Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies, **Best practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism** V.8 I.2:175-187, 2014.
4. MACIEL, L.M.; ZANINI, K.E.T.; NOGUEIRA, C.R.; MAZETO MFS.; MAGALHÃES, P.K.R.; NASCIMENTO, M.L.; ET AL . Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab** V.57 I.3: 184-192, 2013.
5. PEZZUTI, I.L.; DE LIMA, P.P.; DIAS V.M.; Congenital hypothyroidism. Minas Gerais, Brasil. **J. Pediatr. (Rio J.)**. V. 85 I.1: 72-79, 2009.
6. GRANT, D.B.; SMITH, I.; FUGGLE P.W.; ET AL. Congenital Hypothyroidism detected by Neonatal Screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. **Archives of Disease in Childhood**; 67:87-90, 1992.
7. GRÜTERS, A.; KRUDE H.; Detection and treatment of congenital hypothyroidism. **Nature Reviews Endocrinology**; V8:104-113, 2012.
8. FISHER, D.A.; FOLEY, B.L. Early treatment of congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, Evanston V.83,I.5:785-789,1989.
9. LA FRANCHI, S.H.; Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 96(10):2959-67; 2011.
10. CASTANET, M.; POLAK, M.; BONAITI-PELLIÉ, C.; LYONNET, S.; CZERNICHOW, P.; LÉGER, J.; Nineteen Years of National Screening for Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis Suggest the Involvement of Genetic Factors. **J Clin Endocrinol Metab**. V86 I(5): 2009-14, 2001.
11. PARK, S.M.; CHATTERJEE, V.K.K.; Genetics of congenital hypothyroidism, **Journal of Medical Genetics** V.42: 379-389, 2005.

12. GRÜTERS, A.; KRUDE, H.; Update on the Management of Congenital Hypothyroidism. **Horm Res Paediatr** V.68 I,5:107-111, 2007.
13. SZIANNAI, G.; KRUDE, H.; Clinical Genetics of Congenital Hypothyroidism. **Paediatric Thyroidology. Endocr. Dev. Basel, Karger** V. 26, pp 60-78, 2014.
14. MEDDA, E.; OLIVIERI, A.; STAZI, M.A.; GRANDOLFO, M.E.; FAZZINI, C.; BASERGA, M.; ET AL. Risks Factors of Congenital Hypothyroidism: Results of a population case-control study 1197-2003. **Eur j endocrinol.** V.153:765-773, 2005.
15. FRIESEMA, E.C.; GRUETERS, A.; BIEBERMANN, H.; KRUDE, H.; VON MOERS, A.; REESER, M.; ET AL. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. **Lancet** V.364 I.9443:1435-7, 2004.
16. REFETTOFF, S.; WEISS, R.E.; USALA, S.J.; The syndrome of resistance to thyroid hormone. **Endocr Rev.** V.14 I.3:348-99,1993.
17. ALBERTI, L.; PROVERBIO, M.C.; COSTAGLIOLA, S.; ROMOLI, R.; BOLDRIGHINI, B.; VIGONE, MC.; ET AL. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** V.87I.6: 2549-55, 2002.
18. OLIVIERI, A.; STAZI, M.A.; MASTROIACOVO, P.; FAZZINI, C.; MEDDA, E.; SPAGNOLO, A.; DE ANGELIS, S.; GRANDOLFO, M.E.; TARUSCIO, D.; CORDEDDU, V.; SORCINI, M.; A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). **J Clin Endocrinol Metab.** V.87 I.2: 557-62, 2002.
19. KREISNER, E.; NETO, E.C.; GROSS, J.L.; High Prevalence of Extrathyroid Malformations in a Cohort of Brazilian Patients with Permanent Primary Congenital Hypothyroidism. **Thyroid**; V.15 I.2: 165-169, 2005.
20. GRITTOES, N.J.; FRANKLYN, J.A.; Drug-induced Thyroid Disorders. **Drug Saf.** V.13 I.1:46-55,1995.
21. PORTARIA GM/MS nº 822, Ministério de Saúde – Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).
22. LÉGER, J.; OLIVIERI, A.; DONALDSON, M.; TORRESANI, T.; KRUDE, H.; VAN VLIET, G.; BUTLER, G.; European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and

- Management of Congenital Hypothyroidism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, V.99 I.2, 363–384, 2014.
23. NASCIMENTO, M.L.; ET AL. Programa de Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito de Santa Catarina, Brasil: avaliação etiológica no primeiro atendimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, V.56, I.9: 627-632, 2012.
  24. NASCIMENTO, M.L.; SILVA, P.C.; SIMONI, G.; LOBO, G.S.; SOUZA, C.D.; Congenital hypothyroidism screening program: preliminary results. **J Pediatr (Rio J)**. V.73 I.3:176-9; 1997.
  25. RIBERO, M.; DEL ROIO, LIBERATORE, J.R.; Evaluation of the screening for Congenital Hypothyroidism in the São José do Rio Preto, SP, Brazil. **Rev Min Enferm** V.15 I.4: 473, 2011.
  26. FERRARA, A.M.; DE MICHELE, G.; SALVATORE, E.; DI MAIO, L.; ZAMPELLA, E.; CAPUANO, S.; DEL PRETE, G.; ROSSI, G.; FENZI, G.; FILLA, A.; MACCHIA, P.E.; A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. **Thyroid** V.18:1005-1009, 2008.
  27. VEISANI, Y.; SAYEHMIRI, K.; REZAEIAN, S.; DELPISHEH, A. A Congenital hypothyroidism screening program in Iran: a systematic review and meta-analysis. **Iran J Pediatr**. V.24(6): 665-72, 2014.
  28. HASHEMIPOUR, M.; GHASEMI, M.; HOVSEPIAN, S.; HEIYDARI, K.; SAJADI, A.; HADIAN, R.; ET AL. Prevalence of permanente congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. **Int J Prev Med** V.4 I.12: 1365-70, 2013.
  29. KARAMIZADEH, Z.; DALILI, S.; SANEI-FAR, H.; KARAMIFAR, H.; MOHAMMADI, H.; AMIRHAKIMI, G. Does congenital hypothyroidism have diferente etiologies in Iran?. **Iran J Pediatr**. V.21 I.2: 188-92, 2011.
  30. FORD, GA.; DENNISTON, S.; SESSER, D.; SKEELS, M.R.; LAFRANCHI, S.H. Transient versus permanente congenital hypothyroidism after the age of 3 years in infants detected on the first versus second newborn screening test in Oregon, USA. **Horm Res Paediatr** V.86 I.3: 169-17, 2016.
  31. GAUDINO, R.; GAREL, C.; CZERNICHOW, P.; LEGER, J. Proportion f various types of thyroid disorders among few new borns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. **Clin Endocrinol (Oxf)**. V.62: 444-8,2005.
  32. MENGRELI, C.; MANIATI-CHRISTIDI, M.; KANAKA-GANTENBEIN, C.; GIRGINOUDIS, P.; VAGENAKIS, AG.; DACOU-VOUTETAKIS, C.

- Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease. **Hormones (Athens)**. V2 I.2: 113-9, 2003.
33. OLIVIERI, A.; FAZZINI, C.; MEDDA, E.; The Italian Study, Group for Congenital Hypothyroidism- Multiples Factors Influencing the Incidence of Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening. **Horm Res Paediatr**. V.83, I.2; 86-93, 2015.
  34. RAZAVI, Z.; MOHAMMADI, L. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Hamadan West Province of Iran. **J Clin Endocrinol Metab** 19;14(4);2016.
  35. STOLL, C., DOTT, B., ALEMBIK, Y., KOEHL, C. Congenital anomalies associated with congenital hypothyroidism. **Ann Genet**. V.42(1):17-20, 1999.
  36. RAZAVI, Z.; YAVARIKIA, A.; TORABIAN, S.; Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism. **Oman Med J**.; 27(5):364-7;2012
  37. BAŞ, V.N.; OZGELEN, S.; CETINKAYA, S.; AYCAN, Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. **Ped Endoc Met**, V. 27(5-6):485-9, 2014.
  38. PRASHER, V.P. Down Syndrome and thyroid disorders, a review. **Down syndrome Research and Praticce**, V6 N1; 22-45, 1999.
  39. DEFELICE, M.; DILAURO, R.; Thyroid developement and its disorders: genetics and molecular mechanisms. **Endocr Rev**. V.25: 722-46, 2004.
  40. PAVAN-SENN C. Elevação transitória do TSH detectada pela triagem neonatal no Estado do Paraná, **Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná**, 2006.
  41. KIZYS, M.; NESI-FRANÇA, S.; CARDOSO, M.G.; HARADA, M.Y.; MELO, M.C.; CHIAMOLERA, M.I.; DIAS-DA-SILVA, M.; MACIEL, R.M.B. The absence of mutations in homeobox candidate genes HOXA3, HOXB3, HOXD3 and PITX2 in Familial and sporadic thyroid hemiagenesis. **J Pediatr Endocr Met**. 27(3-4):317-322, 2014.
  42. JARA, J.; CHIAMOLERA, M.; KIZYS, M.; LIMA, M.; KRAEMER, G.; MARQUES-PEREIRA, R.; CARVALHO, J.; ALVES, A.; GOMES, F.; DOMINGOS, M.; DE LACERDA, L.; DIAS-DA-SILVA, M.; MACIEL, R.; NESI-FRANÇA S. Thyroid Hormone Resistance: A Case Report detected by Neonatal Screening, **XXVI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica**, 2016.

43. RAMOS, H.; NESI-FRANÇA, S.; BOLDARINE, V. T.; Pereira, R. M.; CHIAMOLERA, M.I.; CAMACHO, C. P.; GRAF, H.; DE LACERDA, L.; CARVALHO, G. A.; MACIEL, RUI M.B. Clinical and Molecular Analysis of Thyroid Hypoplasia: A Population-Based Approach in Southern Brazil. **Thyroid** V.19 I1: 61-8, 2009.