

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**LARA VIEIRA MARÇAL**

**REPERCUSSÃO DOS AUTO-ANTICORPOS ANTI-TIREOIDIANOS MATERNOS  
NA FUNÇÃO TIREOIDIANA DE RECÉM-NASCIDOS**

**BELO HORIZONTE**

**2011**

**Lara Vieira Marçal**

**REPERCUSSÃO DOS AUTO-ANTICORPOS ANTI-TIREOIDIANOS MATERNOS  
NA FUNÇÃO TIREOIDIANA DE RECÉM-NASCIDOS**

Monografia apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Endocrinologia  
Pediátrica do Departamento de  
Pediatria da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais

Orientadora: Vera Maria Alves Dias

Belo Horizonte

2011

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

## RESUMO

Como disfunções tireoideanas são geralmente mais comuns no sexo feminino, é esperado que sejam encontradas durante a gravidez e que tragam repercussões para o feto e para o recém-nascido.

As duas principais conseqüências da tireoidopatia materna na criança são o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, clínico ou subclínico. Por isso, torna-se imprescindível investigar a presença de doença tireoideana materna e suas conseqüências em recém-nascidos a fim de minimizar seus efeitos deletérios.

Os objetivos do estudo são estudar os efeitos da doença tireoideana materna em sua prole, assim como o uso de drogas anti-tireoideanas e/ou da administração inadvertida de iodo radioativo durante a gestação nas crianças triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal – PETN-MG.

Realizou-se um estudo seccional e retrospectivo das crianças atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que apresentarem resultado positivo para hipotireoidismo congênito (HC) na triagem neonatal e anticorpos anti-tireoideanos positivos na primeira coleta sérica e/ou que forem filhas de mães com doença tireoideana conhecida.

Foram estudadas 34 crianças triadas pelo PETN-MG, com teste alterado para hipotireoidismo congênito (e 1 não triada pelo programa), cujas mães apresentavam auto-anticorpos tireoidianos positivos – antitireoperoxidase (ATPO) e/ou anti-receptor de TSH (TRAB).

Mediu-se TSH em sangue total colhido em papel-filtro pelo método ELISA (VR < 10  $\mu$ UI/L). TSH, T4 livre e ATPO séricos por quimioluminescência (VR: 0,34-5,6  $\mu$ UI/mL, 0,54-1,24 ng/dL e < 35 UI/mL, respectivamente). TRAB foi dosado por radioimunoensaio (VR < 10 %).

Vinte por cento das mães das crianças estudadas fizeram uso de drogas antireoideanas durante a gestação (7 pacientes: 41,2% das mães com hipertireoidismo), e dentre os filhos destas, 4 evoluíram com hipotireoidismo transitório e 1 com hipotireoidismo permanente (exame etiológico inconclusivo).

Analisando a positividade de anticorpos e a evolução dos recém-nascidos, das crianças que apresentaram TRAB positivo (21 crianças), 42,9% evoluíram para hipotireoidismo permanente e 28,6 % para hipotireoidismo transitório. Já em relação as 19 crianças que

apresentaram ATPO alterado, 42,1% apresentaram hipotireoidismo transitório e 31,6 % apresentaram-se de forma permanente.

Não encontramos correlação entre os níveis de anticorpos dos recém-nascidos (TRAB e ATPO) e a função tireoideana destes, ou seja, os níveis de anticorpos das crianças não se relacionaram com a severidade do hipotireoidismo, nem com os valores de TSH e T4 livre.

Os dados da pesquisa reforçam a necessidade de avaliação especializada (endocrinologista pediátrico) de cada recém-nascido de mãe com disfunção tireoideana, já que há risco conhecido de desordem da mesma glândula para esta população.

Palavras-chave: auto-anticorpos, tireoideanos, maternos, recém-nascidos

## ABSTRACT

As thyroid disfunctions are generally more common in females, they are expected to be found during pregnancy and to bring consequences for the fetus and the newborn.

The two main consequences of maternal thyroid disease in their children are hypothyroidism and hyperthyroidism, both clinical or subclinical. Therefore, it becomes imperative to investigate the presence of maternal thyroid disease and its consequences in newborns, in order to minimize its deleterious effects.

This research objectives to study the effects of maternal thyroid disease in their offspring, as well as the use of antithyroid drugs and/or inadvertent administration of radioactive iodine during pregnancy in children screening by the Programa Estadual de Triagem Neonatal – PETN-MG.

We conducted a retrospective cross-sectional study with children at the Clinic of Pediatric Endocrinology, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) that presented positive results for congenital hypothyroidism (CH) in neonatal screening and positive anti-thyroid antibodies in the first serum sample and/or who were born of mothers with known thyroid disease.

We studied 34 children screened by the PETN-MG, with a positive test for congenital hypothyroidism (and 1 not screened by the program) whose mothers had positive thyroid autoantibodies – thyroperoxidase (ATPO) and/or anti-TSH receptor antibodies (TRAB).

TSH was measured in blood collected on filter paper and analysed by ELISA method (NR < 10  $\mu$ UI/L). TSH, free T4 and serum ATPO by chemiluminescence (NR: 0.34 to 5.6  $\mu$ UI/L, 0.54 to 1.24 ng/dL and < 35 UI/mL, respectively). TRAB was measured by radioimmunoassay (NR < 10%).

Twenty percent of the mothers of the children were using antithyroid drugs during pregnancy (7 patients: 41.2% from mothers with hyperthyroidism), and among their children, four progressed to transient hypothyroidism and 1 to permanent hypothyroidism (inconclusive etiological investigation).

Analyzing antibodies's positivity and newborns outcome, between children who presented positive TRAB (21 patients), 42.9% developed permanent hypothyroidism and 28.6%

transient hypothyroidism. Between 19 children who had positive ATPO, 42.1% showed transient hypothyroidism and 31.6% the permanent form.

We found no correlation between newborn antibody levels (ATPO and TRAB) and their thyroid function, in other words, children's antibody levels did not correlate with the severity of hypothyroidism nor with the values of free T4 and TSH.

The survey data reinforce the need of specialized assessment (a pediatric endocrinologist) for each newborn of mother with thyroid dysfunction, since there is a known risk of disorder of this gland in this population.

Keywords: autoantibodies, thyroid, maternal, newborn.

## LISTA DE ABREVIATURAS

HC: Hipotireoidismo congênito

PETN-MG: Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor

TRAB: anticorpo anti-receptor de tireotropina

TBII: *TSH binding-inhibiting immunoglobulin*

TSA: *TSH receptor-stimulating antibody*

ATPO: anticorpo anti-tireoperoxidase

AIE: Doença auto-imune em eutiroidismo

HIPER: Hipertireoidismo: hipertireoidismo materno por doença de Graves pregressa ou atual ou hipertireoidismo sugestivo de tireoidite pós-parto.

HIPOHASH: Hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto

HIPOSCD: Hipotireoidismo subclínico sem causa definida



## SUMÁRIO

1. Introdução .....	10
1.1 Hipotireoidismo neonatal .....	10
1.2 Hipotireoidismo permanente x transitório .....	11
1.3 Hipertireoidismo neonatal .....	13
1.4 Tireoidite pós-parto .....	14
2. Objetivos .....	17
2.1. Objetivos gerais .....	17
2.2. Objetivos específicos .....	17
3. Métodos .....	18
3.1. Definições utilizadas no trabalho .....	20
3.1.1. Diagnósticos das crianças (baseados no primeiro exame sérico) .....	20
3.1.2. Diagnósticos maternos (baseados no exame sérico colhido pelo NUPAD). .....	20
3.1.3. Peso .....	21
3.1.4. Idade gestacional .....	21
3.1.5. Tempo de tratamento .....	21
3.1.6. Exames etiológicos .....	22
4. Resultados .....	23
4.1. Características dos grupos estudados .....	23
4.2. Diagnósticos maternos e exames laboratoriais .....	23
4.3. Diagnósticos, exames laboratoriais e evolução das crianças .....	23
4.4. Efeito nos recém-nascidos de drogas anti-tireoideanas .....	25
4.5. Achados clínicos .....	25
4.6. Tratamento .....	26
4.6.1. Dose de levotiroxina à primeira consulta .....	26
4.6.2. Tempo de tratamento (início e duração) .....	27
5. Discussão .....	28
6. Conclusão .....	37
7. Referências bibliográficas .....	38
8. Anexo 1 .....	42

## 1. INTRODUÇÃO

Como disfunções tireoideanas são geralmente mais comuns no sexo feminino, é esperado que sejam encontradas ou se desenvolvam durante a gravidez e que tragam repercussões para o feto e para o recém-nascido. A prevalência em mulheres grávidas é: 0,2% para hipertireoidismo e 2,5% para hipotireoidismo.

As duas principais conseqüências da tireoidopatia materna na criança são o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, clínico ou subclínico. Por isso, torna-se imprescindível investigar a presença de doença tireoideana materna e suas conseqüências em recém-nascidos a fim de minimizar seus efeitos deletérios.

### 1.1 Hipotiroidismo Neonatal

A glândula tireóide fetal torna-se funcionante somente no início da segunda metade da gestação, portanto, a transferência placentária de hormônios tireoideanos da mãe para o feto é importante, tanto no começo da gestação quanto depois do início do funcionamento adequado da tireóide fetal. Considera-se que 30% dos níveis de T4 livre medidos ao nascimento no sangue de cordão são ainda de origem materna. O desenvolvimento do cérebro fetal (com multiplicação e migração neuronal, além de organização arquitetural) durante o primeiro trimestre corresponde à fase em que o suprimento de hormônios tireoideanos para o feto em crescimento é quase exclusivamente de origem materna. Por isso, grave hipotireoidismo materno durante este período poderia resultar em déficits neurológicos irreversíveis. Hipotiroxinemia materna nos estágios mais tardios da gestação pode resultar também em dano ao cérebro fetal, mas menos severo e parcialmente reversível.<sup>23,24</sup>

Relata-se incidência de hipotireoidismo materno em cerca de 2,5% das gestações normais.<sup>33</sup> A incidência de hipotireoidismo congênito é de aproximadamente 1:3.000 a 1:4.000 dos nascidos vivos, podendo ser clínico ou subclínico nas mães e permanente ou transitório nos filhos.<sup>30,31</sup>

O hipotiroidismo em gestantes, seja subclínico, seja não diagnosticado ou não tratado, com ou sem anticorpos positivos, pode levar a aborto espontâneo, morte fetal, parto

premature, circunferência cefálica do feto pequena e baixo peso de nascimento, além de prejuízo no desenvolvimento neuropsicológico.<sup>17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 33</sup>

Vários estudos mostraram que hipotireoidismo materno é associado a prejuízo no desenvolvimento psicomotor e intelectual da criança.<sup>2, 22, 33, 34, 35</sup>

## 1.2 Hipotireoidismo Permanente x Transitório

Na faixa etária pediátrica, o hipotireoidismo pode se manifestar de forma permanente ou transitória.

O hipotireoidismo permanente em recém-nascidos é devido tanto à dishormonogênese quanto à disgenesia da glândula tireóide (ausência, hipoplasia ou ectopia da glândula). A exposição fetal a iodo radioativo também pode levar a lesão irreversível da glândula. Estes casos requerem reposição hormonal para toda a vida.

Hipotireoidismo transitório é causa incomum de hipotireoidismo ou hipertirotropinemia congênitos. Sua incidência nos Estados Unidos é de 1: 180.000 recém-nascidos normais, ou cerca de 2% das crianças com hipotireoidismo congênito.<sup>3</sup> Por outro lado, estudo desenvolvido por Fisher et al. também no mesmo país encontrou anormalidade da função tireoideana transitória em aproximadamente 10% dos bebês que apresentaram triagem positiva para hipotireoidismo congênito.<sup>4</sup>

A disfunção tireoideana transitória no período neonatal pode ser devida a prematuridade e complicações perinatais, a passagem transplacentária de medicação antitireoideana usada pela mãe (no caso de hipertireoidismo materno),<sup>9,10</sup> além de outras medicações como metildopa, sulfonamidas, amiodarona, etc. Também pode ocorrer após sobrecarga ou deficiência de iodo.<sup>1</sup>

Causa importante de hipofunção tireoideana em recém-nascidos e fetos é a transferência materno-fetal de anticorpos da classe IgG. Estes podem ser de três tipos: 1) anticorpos antitireoperoxidase – ATPO – encontrados principalmente em filhos de mães com tireoidite de Hashimoto ou 2) anticorpos anti-receptor de tireotropina – TRAB – produzidos principalmente por mães com doença de Graves, podem agir tanto como bloqueadores (TBII: *TSH binding-inhibiting immunoglobulin*) quanto estimuladores (TSA: *TSH receptor-stimulating antibody*)<sup>8</sup> e 3) anticorpos anti-tireoglobulina (estes, não dosados pelo programa de triagem de Minas Gerais).

A diferenciação entre anticorpo TRAB bloqueador e estimulador é feita medindo-se a inibição da estimulação da adenilciclase induzida por TSH, através do uso de cultura de células com receptor de TSH recombinante humano.<sup>4</sup>

A passagem transplacentária de anticorpos maternos bloqueadores de receptores de TSH é causa rara de hipotireoidismo congênito transitório.<sup>1, 11</sup> No estudo de Mitsuda e col.<sup>11</sup>, encontrou-se prevalência de 10,7% de casos de hipotireoidismo transitório entre as crianças filhas de 230 mães com Graves durante a gestação.

O hipotireoidismo transitório pela causa descrita acima não requer terapia por tempo prolongado e apresenta um alto índice de recorrência em outros filhos devido à tendência desses anticorpos persistirem por muitos anos na circulação materna. Deve-se ter cautela ao realizar estudos de imagem neste grupo: anticorpos bloqueadores podem ser suficientemente potentes para bloquear a captação de iodo radioativo induzida por TSH em cintilografia da tireóide, levando ao diagnóstico equivocado de agenesia tireoideana.<sup>4, 9</sup>

Acredita-se que drogas anti-tireoideanas maternas e anticorpos bloqueadores contra o receptor de tireotropina sejam as causas mais comuns de hipotireoidismo transitório.<sup>3,39</sup> A supressão da função tireoidiana no recém-nascido normaliza quando estas substâncias desaparecem do sangue da criança.<sup>39</sup> Relata-se que os altos níveis de TSH tendem a normalizar em 7-10 dias, de acordo com a meia-vida da medicação.<sup>26</sup>

Em casos extremamente raros, o recém-nascido de uma mãe com Graves pode ter drogas antitireoideanas e anticorpos contra o receptor de tireotropina do tipo bloqueador e estimulador ao mesmo tempo. A eliminação depende do índice de *clearance* e da quantidade inicial desses interferentes.<sup>39,40,41</sup> Em geral, o efeito bloqueador termina primeiro e o hipertireoidismo transitório pode ocorrer depois do hipotireoidismo transitório.

A hipertiroxinemia fetal em crianças filhas de mães com doença de Graves também pode causar feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-tireoideano, além de interferir na maturação deste eixo, resultando em hipotireoidismo central transitório.<sup>8,26,30</sup> A secreção de hormônio liberador de tireotropina (TRH) e de TSH é inibida e não responde aos níveis baixos de hormônios tireoideanos presentes ao nascimento após a interrupção do aporte materno. Esta condição é descrita como transitória, podendo durar de semanas a meses (3 a 8 meses).<sup>26,28</sup> Entretanto, esta forma de hipotireoidismo central não é detectada pela triagem neonatal que mede o TSH em papel-filtro, por isso, a melhor estratégia para preveni-la é garantir o eutireoidismo materno durante toda a gestação.<sup>26,30</sup>

A presença de anticorpos ATPO em mães com função tireoideana normal foi associada a prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor no início da infância.<sup>33,36</sup>

A terapia de reposição de hormônio tireoideano iniciada já nos primeiros dias de vida permite desenvolvimento neuropsicomotor normal das crianças.<sup>2,3</sup>

Hipotireoidismo congênito transitório ou permanente descrito em crianças filhas de mães com hipotireoidismo auto-imune tem sido atribuído a efeitos citotóxicos de anticorpos maternos. Entretanto, esta hipótese foi questionada já que a investigação de função e estrutura tireoideanas foi normal em crianças submetidas a hipertiroxinemia durante a gestação com auto-anticorpos negativos (como no caso de resistência a hormônio tireoideano).<sup>5</sup>

O hipotireoidismo congênito transitório pode persistir por tempo variável (meses a anos) e terapia de substituição pode ser necessária por um curto ou longo período. Um estudo longitudinal recente avaliou a evolução a longo prazo da função tireoideana em crianças com leve hipertireotropinemia transitória no período neonatal.<sup>24, 25</sup> Até a idade de 5,3 anos, o hipotireoidismo subclínico persistiu em 43,2% das crianças com TSH elevado no período neonatal. Entretanto, a prevalência de hipotireoidismo persistente mostrou-se reduzir com a idade.

Já o estudo de Rovelli et al<sup>33</sup> encontrou disfunção tireoideana leve, com aumento de TSH e T4L normal principalmente no primeiro mês de vida de crianças filhas de mães afetadas por doença tireoideana auto-imune. A maioria destas crianças apresentou normalização espontânea do TSH e somente 2,2% dos neonatos estudados apresentou hipertireotropinemia persistente, necessitando de tratamento. Além disso, nenhuma alteração da função tireoideana foi observada depois do primeiro mês de vida nas crianças que tinham ATPO positivo.

O mesmo estudo sugere seguimento dos recém-nascidos filhos de mães com tireoidite auto-imune, através de coleta de amostras de sangue em papel-filtro de TSH e T4L entre a segunda e a quarta semanas de vida (além da amostra na primeira semana de vida). Isso após identificação de crianças nas condições acima que apresentaram alteração de TSH, com necessidade de tratamento, somente a partir da segunda amostra.

### **1.3 Hipertireoidismo Neonatal**

A tireotoxicose na gestação é uma condição rara e afeta 1 a 2 casos a cada 1000 gestações e a doença de Graves neonatal ocorre somente em 1-2 % destes casos.<sup>8,26,27</sup> Entretanto, a mortalidade é alta, podendo alcançar 25%, além de acarretar significativa morbidade, como craniosinostose e dano neurológico.<sup>6,7,9,10</sup> No estudo de Mitsuda e col.<sup>11</sup>,

após acompanhamento de 230 gestantes com Graves, verificou-se a prevalência de disfunção tireoideana neonatal de 16,3%.

Os níveis de hormônios tireoideanos de crianças filhas de mães com doença de Graves dependem de vários fatores, como: elevação fisiológica dos hormônios tireoideanos após o nascimento, uso de drogas anti-tireoideanas pela mães e sua influência bociogênica, função tireoideana e níveis de anticorpos maternos ao nascimento e a taxa de *clearance* dos mesmos.<sup>6,26,39</sup>

Assim como o hipotireoidismo, o hipertireoidismo neonatal pode ser devido à passagem transplacentária de anticorpos maternos da classe IgG, anti-receptor de TSH (TRAB), mas com função estimulante (TSA). Em geral, mulheres com doença de Graves produzem anticorpos anti-receptor de TSH tanto estimulantes quanto bloqueadores (TSA e TBII, respectivamente) e a sintomatologia dos filhos dependerá da predominância de um tipo ou outro.<sup>6</sup> Têm uma meia-vida longa, em torno de 12 dias, e podem interferir na função tireoideana no feto e do recém-nascido, independentemente da atividade ou não da doença materna.<sup>6,8</sup>

O hipertireoidismo intra-útero pode ocorrer desde o segundo trimestre de gestação, quando os receptores de tireotropina fetais respondem ao TSA materno ou ao TSH fetal.<sup>39</sup>

## 1.4 Tireoidite Pós-parto

Sabe-se que 5,5 % das mulheres puérperas mostram tireotoxicose transitória e/ou hipotireoidismo.<sup>11</sup> e também que ocorre melhora da auto-imunidade materna associada a Graves durante a segunda metade da gestação e exacerbação no período pós-parto.<sup>11,14, 26</sup>

Por isso, em mulheres com doença auto-imune tireoideana conhecida, recomenda-se dosagem de anticorpos maternos durante o segundo ou terceiro trimestre da gestação, no mais tardar no parto. Os títulos de TRAB muito elevados (aumento entre 300 e 500 % dos valores normais) são associados a alta prevalência da doença de Graves neonatal.<sup>6,8,9,13,14,15</sup>

Segundo Männistö et al<sup>17</sup> e Poppe, K, Glinöer, D.<sup>23</sup>, a positividade de auto-anticorpos tireoideanos na mãe no primeiro trimestre de gestação, independente de seu status hormonal tireoideano, é associada a mortalidade perinatal elevada e prematuridade. Entretanto, no primeiro estudo, não foi possível comprovar a associação deste fator de risco ao baixo peso de nascimento (condição que mostrou-se associada à prematuridade). Por outro lado, encontrou-

se associação entre anticorpos ATPO positivos na mãe e o nascimento de crianças grandes para a idade gestacional (GIG). A mesma relação causa-efeito foi encontrada entre mães com níveis de TSH baixos e T4 livre elevados e crianças GIG.<sup>17</sup>

A cordocentese permanece como método de escolha para confirmar o status da tireóide fetal nos casos de crianças filhas de mães com hipertireoidismo<sup>12</sup>, entretanto, é pouco utilizado em nosso meio. O TSH suprimido no sangue de cordão ( $< 0,1\text{mUI/mL}$ ) na presença de níveis normais ou elevados de T4 e T3 sugerem efeito de anticorpos do tipo TRAB.<sup>8</sup> O diagnóstico é confirmado pelo TSH baixo e altos níveis de T4 total, T4 livre e T3 no sangue do neonato.

O tratamento com radioiodo de mulheres com Graves antes da gestação não impede a passagem de anticorpos para o feto.<sup>6,13</sup>

Um dos fatores que interferem na evolução de crianças filhas de mães com doença de Graves é a presença de tratamento materno adequado durante a gestação.

Usam-se drogas anti-tireoideanas pertencentes à classe das tionamidas como terapia de escolha, preferencialmente propiltiouracil, que tem menor probabilidade de cruzar a placenta por ligar-se fortemente a proteínas plasmáticas e porque existem estudos mostrando teratogenicidade secundária ao uso do metimazol.<sup>6</sup>

Entretanto, o tratamento com estes medicamentos pode levar a bócio no recém-nascido, efeito exacerbado pela ação estimulatória dos anticorpos tipo TRAB.<sup>6,16</sup> Na maioria das crianças que o apresentam, há regressão espontânea.<sup>16</sup>

O tratamento adequado ocorre quando a doença de Graves materna é diagnosticada antes da concepção ou durante o primeiro trimestre, e as pacientes recebem o tratamento devido, resultando em T4 livre normal durante toda a gestação.<sup>5</sup>

O tratamento inadequado do Graves na gestante ocorre quando esta não é tratada durante todo o tempo da gravidez (naquelas em que o diagnóstico é feito após a concepção e também em que há interrupção da medicação) ou quando há tratamento insuficiente, resultando em valores elevados de T4 livre.<sup>5</sup>

Crianças filhas de mães com Graves inadequadamente tratadas durante a gravidez podem apresentar hipertireoidismo transitório, mas suspeita-se também de risco aumentado de disfunção tireoideana permanente. Kempers et al. levantaram a hipótese de que a supressão do TSH devido ao ambiente fetal de hipertireoidismo durante a gestação, ou até mesmo devido à reposição de L-tiroxina no período neonatal que estas crianças freqüentemente precisam se submeter, interfere no desenvolvimento da tireóide e resulta na perda de integridade da glândula, tanto morfológica como funcional, podendo levar a hipotireoidismo permanente.<sup>5</sup>

As condições clínicas dos fetos que sugerem hipertiroxinemia são taquicardia ( $> 160$  bpm), bócio e crescimento intrauterino restrito.<sup>6,8</sup> Entretanto, a visualização ao ultra-som de bócio sem taquicardia concomitante sugere hipotireoidismo fetal induzido por drogas anti-tireoideanas utilizadas pela mãe.<sup>6</sup>

Os sintomas da doença de Graves neonatal são irritabilidade, rubor, pele quente e úmida, taquicardia, arritmia, hipertensão, baixo peso ao nascimento (PIG), hiperfagia com ganho de peso insuficiente, avanço da idade óssea, anormalidades cranianas (craniossinostose, microcefalia, bossa frontal), bócio e exoftalmia.<sup>6,8,9,10,26</sup> Trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, icterícia e hipoprotrombinemia também são encontradas.<sup>8</sup> Insuficiência cardíaca e morte ocorrem se a tireotoxicose é grave e o tratamento inadequado.

Em alguns recém-nascidos, a instalação dos sintomas pode ser retardada até 8 a 10 dias de vida. Esse fato é explicado de várias formas<sup>6,8,9</sup>: 1) depleção após o nascimento de drogas anti-tireoideanas adquiridas da mãe pela passagem transplacentária; 2) aumento abrupto de conversão de T4 em T3 (forma ativa do hormônio) pelo fígado e outros tecidos logo após o nascimento; 3) transmissão placentária concomitante de anticorpos tanto estimuladores quanto bloqueadores, quando os anticorpos bloqueadores podem impedir provisoriamente o efeito dos estimuladores.

Em geral, a doença de Graves neonatal resolve-se espontaneamente de acordo com o *clearance* de anticorpos maternos na circulação do recém-nascido. Habitualmente, dura de 3 a 12 semanas, ainda que, ocasionalmente, possa durar 6 meses.<sup>6,8,33</sup> Todas as crianças tratadas com drogas antitireoideanas devido a Graves neonatal apresentaram remissão completa entre 30 e 150 dias de vida, de acordo com estudo de Papendieck et al.<sup>26</sup>

O tratamento, quando necessário, inclui sedativos,  $\beta$ -bloqueadores, corticóides e digitálicos. Drogas anti-tireoideanas (propiltiouracil e metimazol) e iodo (solução de Lugol) são administrados para redução a secreção de hormônio tireoideano, sendo que as primeiras inibem a síntese hormonal e o iodo a sua liberação.<sup>6,8</sup>



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivos Gerais**

Avaliar a função tireoideana e evolução de crianças filhas de mães com auto-anticorpos antitireoideanos positivos, com ou sem disfunção tireoideana.

### **2.2. Objetivos Específicos:**

- Estudar o tipo de disfunção tireoideana de crianças triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PETN-MG), filhas de mãe com doença tireoideana;
- Identificar disfunções tireoideanas maternas mais associadas a alterações funcionais e/ou anatômicas em seus filhos;
- Avaliar a evolução da disfunção tireoideana (quando presente) em crianças filhas de mães com patologias desta glândula;
- Estudar os efeitos do uso de medicações anti-tireoideanas durante a gestação pelas mães das crianças com suspeita de hipotireoidismo congênito triadas pelo PETN-MG.

### 3. MÉTODOS

Realizou-se um estudo seccional e retrospectivo das crianças atendidas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que apresentarem resultado positivo para hipotireoidismo congênito (HC) na triagem neonatal e anticorpos anti-tireoideanos positivos na primeira coleta sérica e/ou que forem filhas de mães com doença tireoideana conhecida.

A população base do estudo é a daqueles que realizaram a triagem neonatal desde a implantação da triagem para hipotireoidismo congênito em 1993 até abril 2010, no total de 4.043.355 crianças, sendo que a triagem neonatal do estado cobre atualmente cerca de 94-96 % da população de nascidos vivos.

A incidência aproximada de hipotireoidismo congênito encontrada pelo programa foi de 1: 3.500, sendo que neste período foram diagnosticadas 1.109 crianças.

As crianças que colheram amostras séricas para confirmar a elevação de TSH encontrada em papel-filtro tiveram TRAB e ATPO dosados (veja fluxograma da triagem neonatal do PETN-MG em Anexo 1).

Foram estudadas 34 crianças recém-nascidas e lactentes triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal – PETN-MG, com teste alterado para hipotireoidismo congênito (e 1 não triada pelo programa), cujas mães apresentavam auto-anticorpos tireoidianos positivos – antitireoperoxidase (ATPO) e/ou anti-receptor de TSH (TRAB).

Mediu-se TSH em sangue total colhido em papel-filtro pelo método ELISA (VR < 10  $\mu$ UI/L). TSH, T4 livre e ATPO séricos por quimioluminescência (VR: 0,34-5,6  $\mu$ UI/mL, 0,54-1,24 ng/dL e < 35 UI/mL, respectivamente). TRAB foi dosado por radioimunoensaio (VR < 10 %).

Para obtenção dos dados foram utilizadas as fichas clínicas de acompanhamento ambulatorial dos pacientes e o banco de dados do Núcleo de Pesquisas e Ações em Apoio Diagnóstico (NUPAD), responsável pelo PETN – MG.

Os valores foram dados em mediana, máximo, mínimo, média e desvio padrão. Os testes estatísticos usados foram o Kruskal Wallis e o Qui-quadrado.

No período de estudo proposto, o PETN-MG utilizou para a triagem neonatal de HC a análise de TSH em papel filtro, com coleta realizada idealmente no quinto dia de vida (através de punção do calcanhar) e valor de referência < 10  $\mu$ mUI/L. As crianças inicialmente com TSH > 25  $\mu$ mUI/L (desde 2009: >20  $\mu$ mUI/L ) foram convocadas em caráter de urgência para

consulta médica. Aquelas que apresentaram resultados limítrofes (10 a 25 – até 2009, ou 10 a 20  $\mu\text{UI/L}$  a partir de então) foram submetidas, o mais rápido possível, à nova coleta em papel filtro e foram convocadas para consulta no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica caso o resultado confirmasse um TSH maior que 10  $\mu\text{UI/L}$ .

Segundo o protocolo do NUPAD, na data da primeira consulta é colhida de rotina amostra sérica das crianças para dosagem de: tireotropina (TSH), hormônio tireoideano (T4 livre ou T4L), anticorpo anti-tireoperoxidase (ATPO) e anticorpo anti-receptor de tireotropina (TRAB). Não foi possível diferenciar no nosso estudo se o TRAB encontrado era estimulador ou bloqueador, já que este método está disponível somente em alguns laboratórios de pesquisa.

Ainda de acordo com a rotina do NUPAD, as mães das crianças com anticorpos positivos e/ou com história de doença tireoideana são submetidas a dosagem de ATPO, TRAB, TSH e T4 livre.

Após a coleta sérica na primeira consulta, é iniciado tratamento com levotiroxina (10 a 15  $\mu\text{g/kg/dia}$ ), o qual é suspenso se o diagnóstico não é confirmado (TSH sérico  $< 10 \mu\text{UI/mL}$ ). As crianças que permanecem em tratamento são acompanhadas a cada 3 meses até os 3 anos de idade, quando a levotiroxina é suspensa para a definição da etiologia e avalia-se o caráter permanente ou transitório da doença.

Pesquisou-se a presença de sintomas sugestivos de hipotireoidismo, sendo eles: icterícia, palidez, pele marmorada, pele seca e áspera, extremidades frias, macroglossia, protusão lingual, síndrome de Down, letargia, sucção débil, hipotonia, edema, sopro cardíaco, hérnia umbilical, rouquidão, suturas amplas, constipação intestinal, atraso desenvolvimento neuropsicomotor, déficit ponderal, déficit estatural e bócio.

Nos casos suspeitos de doença de Graves neonatal, pesquisou-se: taquicardia, tremores, sudorese, agitação, insônia, dificuldade em ganhar peso, craniotabes.

Dentre as crianças tratadas, a levotiroxina é mantida crianças até 3 anos (devido ao risco de lesão cerebral secundária a deficiência de hormônios tireoideanos neste período), quando são feitos os exames para investigação da etiologia do hipotireoidismo (exames etiológicos). Se exames etiológicos normais e/ou se ocorre normalização da função tireoideana sem tratamento a criança é acompanhada por 1 ano (4 exames de 3 em 3 meses) e se estes exames se apresentam normais, recebe alta.

Os valores de referência e os métodos utilizados para estes exames séricos encontram-se abaixo (Tabela 1).

Tabela 1: Valores de referência para os exames séricos realizados pelo NUPAD.

<i>Exame</i>	<i>Método</i>	<i>Valor de referência</i>
TSH	Quimioluminescência	0,34-5,6 µUI/mL
T4 livre	Quimioluminescência	0,54-1,24 ng/dL
ATPO	Quimioluminescência	< 35 UI/mL
TRAB	Radioimunoensaio	< 10 %

Fonte: NUPAD/FM/UFMG

### **3.1. Definições Utilizadas no Trabalho**

#### **3.1.1. Diagnósticos das crianças (baseados no primeiro exame sérico)**

Hipertireotropinemia transitória: elevação isolada e transitória do TSH com T4L normal.

Hipotireoidismo central: TSH desproporcionalmente baixo para níveis reduzidos de T4L.

Hipotireoidismo congênito permanente: TSH elevado com T4 livre baixo, demandando reposição com hormônio tireoideano por toda a vida.

Hipotiroidismo congênito transitório: TSH elevado com T4 livre baixo, levando a necessidade temporária de tratamento – primeiros meses ou anos de vida – com normalização posterior da função tireoideana (4 exames consecutivos com função normal), após suspensão de tratamento hormonal.

Hipotireoidismo transitório devido a doença auto-imune materna: TSH elevado com T4 livre baixo, levando a necessidade de tratamento, associado a pelo menos um dos anticorpos maternos positivos (TRAB e/ou ATPO), e 4 exames consecutivos com função tireoideana normal, após suspensão do tratamento.

Hipotireoidismo subclínico: elevação isolada e persistente do TSH, com T4L normal.

Graves neonatal (tireotoxicose neonatal): níveis de hormônios tireoideanos elevados, associados a história materna (e/ou achado laboratorial) de doença de Graves com sintomas sugestivos de tireotoxicose.

#### **3.1.2. Diagnósticos maternos (baseados no exame sérico colhido pelo NUPAD)**

Doença auto-imune em eutiroidismo (AIE): mãe com anticorpos positivos (TRAB e/ou ATPO), assintomática e em eutiroidismo, sem diagnóstico prévio de doença tireoideana.

Hipertireoidismo (HIPER): hipertireoidismo materno por doença de Graves progressiva ou atual ou hipertireoidismo sugestivo de tireoidite pós-parto.

Hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto (HIPOHASH): diagnóstico prévio de tireoidite de Hashimoto, independente da função tireoideana no momento da coleta (hipotireoidismo compensado ou não).

Hipotiroidismo subclínico sem causa definida (HIPOSCD): mães com TSH alterado e com T4L normal, sem diagnóstico prévio de doença tireoideana e sem alteração significativa dos valores de anticorpos.

### **3.1.3. Peso**

Adequado para a idade gestacional (AIG): recém-nascido cujo peso ao nascer está entre os percentis 10 e 90 para a sua idade gestacional.

Pequeno para a idade gestacional (PIG): recém-nascido cujo peso ao nascer está abaixo do percentil 10 para a sua idade gestacional e/ou abaixo de 2 desvios padrão da média para a idade gestacional.

Grande para a idade gestacional (GIG): recém-nascido cujo peso ao nascer está acima do percentil 90 para a sua idade gestacional.

Baixo peso (BP): peso de nascimento < 2500 g;

Muito baixo peso (MBP): peso de nascimento < 1500 g.

### **3.1.4. Idade gestacional**

Como não possuíamos a idade gestacional exata de todas as crianças, as análises deste dado foram feitas a partir das descrições de pré-termo, termo e pós-termo.

### **3.1.5. Tempo de tratamento**

O tempo de tratamento com levotiroxina foi considerado do início do tratamento (na primeira consulta) até a suspensão do mesmo ou até dia 20/06/2010, data limite de acompanhamento do estudo. Portanto, especialmente para as crianças com hipotireoidismo permanente, o tempo de tratamento correspondeu ao tempo decorrido desde o início do

acompanhamento até o fechamento do estudo, e não o período em que a medicação foi suspensa.

### **3.1.6. Exames etiológicos**

Defeito se síntese: exames sugestivos de defeito enzimático na síntese de hormônio tireoideano.

Disgenesia: sugere alteração na embriogenese da glândula (seja hipoplasia, agenesia ou ectopia).

Normal: ausência de alterações nos exames realizados.

Inconclusivo: metodologia utilizada não permitiu concluir o diagnóstico.

Não fez: exames etiológicos não realizados porque a criança teve alta do PETN-MG antes de 3 anos ou porque, apesar de estar em tratamento pelo programa, ainda não completou 3 anos, idade em que os mesmos são realizados.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características dos Grupos Estudados

A média de idade de coleta em papel-filtro foi de 18 dias (DP:  $\pm 10$  dias), sendo a mediana de 14 dias (mínimo: 6 e máximo: 48 dias). Já para o primeiro exame sérico (e primeira consulta) a mediana foi de 24 dias (2,9% consultaram até o 15º dia, e 71,4% entre o 15º e o 30º dia).

A maioria das crianças eram do sexo feminino (69% *versus* 31%).

Em relação ao peso de nascimento, somente 2 crianças tinham peso menor que 2500g (2450g e 1400g) e 55,9% das crianças apresentavam esta variável entre 2500 e 3500 g. A mediana de peso foi 3350g (mínimo: 1400g, máximo: 5130g). A mediana de peso de acordo com os grupos foi a seguinte: hipotireoidismo: 3469g, hipertireotropinemia transitória: 3541g, e de Graves neonatal: 2350g, não havendo diferença significativa entre os grupos ( $p=0,63$ ).

A maioria das crianças eram nascidas a termo (91,4%). Somente 1 criança era pré-termo e baixo peso (peso de nascimento: 1.400 g) e 1 era pós-termo (peso de nascimento: 4550g).

### 4.2. Diagnósticos Maternos e Exames Laboratoriais

Entre as mães, a mediana de TSH sérico foi 1,31 (0,01 a 57,94  $\mu$ UI/L), de T4 livre foi 1,18 (0,28 a 13,55 ng/dL), de ATPO foi 120 (1 a 16950 UI/mL) e de TRAB 6,5 (1 a 97). O valor de ATPO não estava disponível para 1 das mães, o mesmo ocorrendo para o TRAB.

Dez das 35 mães (28,6%) tiveram o diagnóstico de doença auto-imune em eutireoidismo, 17 (48,6%) de hipertireoidismo (9 com doença de Graves e 8 com suspeita de tireoidite pós-parto) e 8 de hipotireoidismo (6 por tireoidite de Hashimoto e 2 sem causa definida).

### 4.3. Diagnósticos, Exames Laboratoriais e Evolução das Crianças

Analisando todas as 35 crianças, a mediana de TSH em papel filtro foi 35,7 (0,6 a 200,0  $\mu$ UI/L) e TSH sérico foi 72,6 (0,01 a 793,1  $\mu$ UI/L), de T4L foi 0,66 (0,10 a 1,40 ng/dL), de ATPO foi 38,5 (1,0 a 2223,0 UI/mL) e de TRAB 13 (1 a 99%).

Dentre os pacientes do estudo, 74,3 % tiveram o diagnóstico de hipotireoidismo congênito, 5,7% de Graves neonatal (somente 2 casos) e 20% (7 casos) de hipertireotropinemia transitória.

Os valores de TSH sérico entre as crianças com hipotireoidismo congênito (seja transitório ou permanente) variaram de 8,86 a 793,06  $\mu\text{UI/L}$ , sendo a mediana de 190,4. Já para as crianças com hipertireotropinemia transitória, os valores variaram entre 2,47 e 29,97  $\mu\text{UI/L}$ , com mediana de 13,1. A mediana dos valores de T4L foi 0,39 para o primeiro grupo e 1,17 para o segundo grupo. O grupo das duas crianças com Graves neonatal teve mediana de TSH de 9,1 e mediana para T4 livre de 0,96. O comportamento atípico do TSH neste último grupo deve-se ao pequeno número de pacientes e as peculiaridades de um dos pacientes (diagnosticado com hipotireoidismo transitório, provavelmente por anticorpos bloqueadores, e que depois evoluiu para hipertireoidismo). O valor de p foi significativo ao comparar a mediana de TSH sérico ( $p = 0,0008$ ) e o T4L ( $p = 0,0007$ ) dos 3 grupos anteriores, conforme esperado.

Dentre os casos de hipotireoidismo congênito, os valores de TSH sérico entre as crianças com hipotireoidismo permanente variaram de 8,86 a 793,06  $\mu\text{UI/L}$ , sendo a mediana de 69,5. Já para o hipotireoidismo transitório, os valores variaram entre 14,4 e 604,5  $\mu\text{UI/L}$ , com mediana de 16,3. A mediana dos valores de T4 livre foram 0,32 para o primeiro grupo e 0,97 para o segundo grupo. O valor de p foi significativo ao comparar o T4 livre ( $p = 0,0278$ ) entre os grupos estudados, mas não foi significativo ao comparar o TSH ( $p = 0,31$ ).

As causas prováveis de hipotireoidismo transitório foram: passagem transplacentária de anticorpos anti-tireoideanos maternos e uso de droga antitireoideana pela mãe (2 casos).

Analisando a positividade de anticorpos e a evolução dos recém-nascidos, das crianças que apresentaram TRAB positivo (21 crianças), 42,9% evoluíram para hipotireoidismo permanente e 28,6 % para hipotireoidismo transitório. Já em relação as 19 crianças que apresentaram ATPO alterado, 42,1% apresentaram hipotireoidismo transitório e 31,6 % apresentaram-se de forma permanente.

Das 29 crianças que iniciaram o tratamento (82,9%), 7 apresentaram-se como hipotireoidismo transitório (21%) e 15 como hipotireoidismo permanente (51,7%). Onze



crianças já receberam alta do programa, 22 continuam em tratamento e 1 criança está em observação clínica (sem tratamento) há quase 10 anos, por hipotireoidismo subclínico (elevação isolada e persistente do TSH, com T4L normal).

Entretanto, 7 crianças ainda não têm diagnóstico de hipotireoidismo congênito confirmado porque têm menos de 3 anos e a suspensão do tratamento para a realização de etiológicos ainda não foi realizada. Outra particularidade deste grupo, é que usam dose baixa de levotiroxina em relação ao peso e à idade, sem necessidade de ajuste gradual da dose, o que sugeriria um hipotireoidismo transitório.

#### **4.4. Efeito nos recém-nascidos de drogas antitireoideanas**

Vinte por cento das mães das crianças estudadas fizeram uso de drogas antitireoideanas durante a gestação (7 pacientes: 41,2% das mães com hipertireoidismo), e dentre os filhos destas, 4 evoluíram com hipotireoidismo transitório e 1 com hipotireoidismo permanente (exame etiológico inconclusivo).

Como este grupo também apresenta anticorpos positivos, não é possível dizer se a hipotireoidismo é secundário ao efeito inibitório do anticorpo ou ao da medicação antitireoideana.

Cinco destas crianças apresentaram hipotireoidismo e 2 apresentaram tireotoxicose grave por doença de Graves neonatal (1 não triada pelo programa).

#### **4.5. Achados Clínicos**

Os achados clínicos mais comuns à primeira consulta dos recém-nascidos foram: pele seca e áspera (37,1% dos pacientes), suturas amplas (34,3%) e hérnia umbilical (31,4%). A descrição detalhada dos sintomas encontrados encontra-se abaixo (Tabela 2). Houve divergência na comparação ao estudo com as crianças triadas no mesmo estado (Minas Gerais) entre 2000 e 2006 <sup>31</sup>. Para este último estudo, os sinais mais encontrados foram hérnia umbilical (51%), fontanela anterior ampla (50,3%) e fontanela posterior aberta (47,2%). Entretanto, este estudo contou com um número significativo de pacientes (n = 443).

Tabela 2 : Achados clínicos sugestivos de hipotireoidismo encontrados à primeira consulta entre 34 das crianças estudadas

<i>Achados clínicos</i>	<i>Frequência (n = 34)</i>	<i>%</i>
Pele seca e áspera	13	37,1
Suturas amplas	12	34,3
Hérnia umbilical	11	31,4
Pele marmorata	10	28,6
Extremidades frias	9	25,7
Edema	9	25,7
Rouquidão	6	17,1
Palidez	5	14,7
Macroglossia	5	14,7
Icterícia	4	11,4
Protusão lingual	3	8,6
Letargia	3	8,6
Sucção débil	2	5,7
Déficit ponderal	2	5,7
Hipotonia	1	2,9
Sopro cardíaco	1	2,9
Constipação intestinal	1	2,9
Atraso do DNPM	1	2,9
Déficit estatural	1	2,9
Bócio	1	2,9
Síndrome de Down	0	0

Fonte: NUPAD/FM/UFMG

Numero de pacientes: 34 (não possuíamos dados clínicos de um dos pacientes estudados).

DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

## 4.6. Tratamento

### 4.6.1. Dose de levotiroxina à primeira consulta

A dose de L-tiroxina que as crianças receberam foi de 25 a 50 mcg/dia, com mediana de 37,5 mcg.

Nas crianças com hipotireoidismo transitório, investigação seriada da função tireoideana após suspensão do tratamento mostrou-se dentro dos valores de referência e as crianças apresentaram desenvolvimento neuropsicomotor adequado.

#### **4.6.2. Tempo de tratamento (início e duração)**

De todas as crianças acompanhadas, 29 crianças necessitaram tratamento (82,85%), sendo a mediana de 42 meses de tratamento (mínimo 16 dias e máximo de 11 anos).

Dentre as crianças com hipotireoidismo, a terapia com hormônio tireoidiano foi iniciada em torno de 24 dias de vida (mediana). Já para crianças com hipertireotropinemia transitória, a mediana do tempo de início de tratamento foi 26 dias. Não houve diferença estatística entre os dois grupos ( $p = 0,77$ ).

A mediana do tempo de tratamento para as crianças que apresentaram doença de Graves neonatal foi de 1 mês.

Já para os pacientes diagnosticados como hipotireoidismo e ainda acompanhados pelo programa é de 112 meses (9,33 anos), até a época de nossa análise. Já daqueles que tiveram alta, a mediana do tempo de tratamento foi de 5 meses, sendo 15 dias para os com o diagnóstico de hipertireotropinemia transitória e de 32 meses para os com diagnóstico de hipotireoidismo transitório (somente 4 pacientes).

## 5. DISCUSSÃO

Em estudo realizado na Grécia, Mengreli et al. mostrou incidência de hipotireoidismo de 1:2321 (transitório e permanente), sendo que 8,7% dos casos se mostraram como transitórios (ou 1:84.726) e 2,7% de todos os casos de hipotireoidismo foram devidos a tireoidite de Hashimoto materna.<sup>1</sup>

Outro estudo realizado na América do Norte<sup>3</sup>(Brown et al.) mostrou incidência de hipotireoidismo transitório devido à presença de TRAB materno de 1:180.000 (2% dos casos do estudo). Estudo suíço<sup>4</sup> mostrou incidência de 1:310.000.

Entretanto, não foi possível estimar incidência de disfunção tireoideana (seja transitória ou permanente) secundária a doença tireoideana auto-imune materna em nosso estudo, já que a dosagem foi realizada somente em crianças que tiveram triagem neonatal para hipotireoidismo congênita positiva.

O hipotireoidismo congênito transitório pode persistir por tempo variável (meses a anos) e terapia de substituição pode ser necessária por um curto ou longo período. Um estudo longitudinal recente avaliou a evolução a longo prazo da função tireoideana em crianças com leve hipertireotropinemia transitória no período neonatal.<sup>24, 25</sup> Até a idade de 5,3 anos, o hipotireoidismo subclínico persistiu em 43,2% das crianças com TSH elevado no período neonatal. A prevalência de hipotireoidismo persistente mostrou-se reduzir com a idade.

No grupo estudado, 1 criança apresentava-se com hipotireoidismo subclínico e é mantida em observação clínica há quase 10 anos, dado que confirma a teoria acima.

A doença de Graves neonatal resolve-se espontaneamente de acordo com o *clearance* de anticorpos maternos na circulação do recém-nascido. Habitualmente, dura de 3 a 12 semanas, ainda que, ocasionalmente, possa durar 6 meses.<sup>6,8,33</sup> Na nossa amostra, foi necessário tratamento por cerca de 1 mês para as crianças com Graves neonatal, o que confirma os dados da literatura.

Das 17 crianças filhas de mães com hipertireoidismo, somente 2 apresentaram baixo peso ao nascimento e 1 foi pequena para a idade gestacional (PIG). O TRAB das mães destas crianças foi 5 e 89.

Como já dito anteriormente, 7 crianças foram filhas de mães tratadas com drogas antitireoideanas. A média de peso desse grupo de crianças de nosso estudo foi 3198±996g (mediana = 3280g) e a mediana do grupo não tratado, filhos de mães com Graves, foi de 3585g, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No estudo de Mitsuda et al.<sup>11</sup>, 6,5% dos recém-nascidos filhos de mães com Graves foram FIG e esta ocorrência foi significativamente associada com tireotoxicose materna persistente além de 30 semanas de idade gestacional (IG). Outros fatores de risco encontrados no mesmo estudo foram: níveis de TRAB estimulador de 30% ou mais no momento do parto, história de Graves materno de 10 anos ou mais e instalação da doença de Graves antes dos 20 anos de idade. Já a disfunção tireoideana nos neonatos no mesmo estudo foi relacionada à dose de drogas antitireoideanas usadas pela mãe, a duração da tireotoxicose na gestação e aos níveis de TRAB estimulador no parto.

Também Messer et al.<sup>42</sup> reportou que a média de peso de crianças filhas de mães tratadas com drogas antitireoideanas foi significativamente menor que a dos filhos de mães não tratadas, mas o peso de nascimento individual foi AIG.

A comparação das medianas de TSH e T4L das crianças em relação ao diagnóstico de todas mães (Tabela 3) mostrou valores mais altos para TSH e menores para T4L para o grupo dos filhos de mães com diagnóstico de AIE. Em relação ao demais grupos, as maiores medianas de TSH foram encontradas para o grupo dos filhos de mães com hipertireoidismo, seguido do grupo de mães com hipotireoidismo por Hashimoto e os com hipotireoidismo sem causa definida. O mesmo comportamento entre os grupos foi observado de modo inverso em relação ao T4L: os valores de mediana apresentaram-se de forma crescente, do grupo AIE para o grupo de hipotireoidismo sem causa definida, resultado compatível com os valores de TSH.

A comparação das medianas de TSH em papel-filtro também mostrou os maiores valores de TSH para o grupo AIE, em comparação aos demais grupos ( $p=0,0144$ ). Entretanto, não houve um comportamento escalonado semelhante para os demais grupos em comparação aos resultados encontrados para TSH e T4L séricos (valores de TSH decrescentes e de T4L crescentes).

Tabela 3: Comparação das medianas de T4L e TSH séricos dos recém-nascidos em relação ao diagnóstico materno.

<i>Diagnósticos maternos **</i>	<i>n</i>	<i>Media ± dp</i>	<i>Mediana</i>	<i>TE</i>	<i>p</i>	<i>Media ± dp</i>	<i>Mediana</i>	<i>TE</i>	<i>p</i>
				<i>(KW)</i>				<i>(KW)</i>	
				*				*	
AIE	10	103,5±64,7	100,4			0,39±0,33	0,25		
HIPER	17	54,6±58,3	32,2	0,84	0,031	0,69±0,34	0,71	9,48	0,023
HIPOHASH	6	42,1±36,9	28,2			0,76±0,40	0,84		
HIPOSCD	2	12,4±3,2	12,4			1,28±0,16	1,28		

Fonte: NUPAD/FM/UFMG

\* Teste estatístico (TE): Kruskal Wallis (KW)

**\*\* Diagnósticos maternos (definição):**

(AIE): Doença auto-imune em eutiroidismo: mãe com anticorpos positivos (TRAB e/ou ATPO), assintomática e em eutiroidismo, sem diagnóstico prévio de doença tireoideana.

(HIPER): Hipertireoidismo: hipertireoidismo materno por doença de Graves progressiva ou atual ou hipertireoidismo sugestivo de tireoidite pós-parto.

(HIPOHASH): Hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto: diagnóstico prévio de tireoidite de Hashimoto, independente da função tireoideana no momento da coleta (hipotireoidismo compensado ou não).

(HIPOSCD): Hipotireoidismo subclínico sem causa definida: mães com TSH alterado e com T4L normal, sem diagnóstico prévio de doença tireoideana e sem alteração significativa dos valores de anticorpos.

A maioria das mães com diagnóstico de AIE apresentavam ATPO positivo (89%), o que sugere que o hipotireoidismo nas crianças filhas destas mães era secundário ao efeito deste anticorpo. Entretanto, 80% destas crianças apresentaram hipotireoidismo permanente (somente 2 crianças tiveram hipotireoidismo transitório) e a investigação etiológica (feita em 8 dos 10 pacientes) mostrou disgenesia em 3 delas e defeito de síntese também em 3 (1 dos pacientes apresentou exames normais e para outro estes exames foram inconclusivos), apesar da descrição da literatura de que a maioria dos casos de hipotireoidismo secundário a anticorpos maternos ser transitória.<sup>26</sup>

Acreditava-se que crianças expostas intra-utero a anticorpos anti-tireoideanos maternos não desenvolveriam disfunção tireoideana permanente porque estes anticorpos, como outros da classe IgG, não cruzariam a placenta antes de 16 semanas de gestação, não interferindo, portanto, na embriogênese da tireóide.<sup>4</sup>

Estudos recentes mostram que auto-imunidade materna pode causar não só disfunção tireoideana transitória, mas também permanente, como hipotireoidismo causado por disgenesia da tireóide.<sup>5,26,28,29</sup> Hipotireoidismo definitivo também foi descrito em filhos de mães com Graves inadequadamente tratadas.<sup>29</sup> Especula-se que secreção insuficiente de TSH devida à transferência excessiva de hormônio tireoideano iniba o crescimento e desenvolvimento fisiológicos da tireóide da criança.

Um fato curioso no estudo e que não conseguimos explicar é que uma das crianças, filha de mãe classificada como AIE apresentou, valor alto de ATPO (1290 UI/mL) e TRAB discretamente positivo (13%), enquanto sua mãe apresentava ATPO de 5 UI/mL e TRAB de 14 %.

Não foi comprovada associação estatística entre o diagnóstico materno e o diagnóstico dos filhos. O mesmo ocorreu para a necessidade ou não de tratamento com levotiroxina, a evolução para permanente ou transitório e os resultados disponíveis de exames etiológicos.

Onze filhos de mães com hipertireoidismo apresentaram hipotireoidismo congênito (64,7%), o que explica a mediana de TSH para este grupo ser a segunda maior no grupo estudado (Tabela 4). Ainda em relação ao mesmo grupo, 7 evoluíram de forma transitória e 6 de forma permanente (dos 4 restantes, 1 apresentou hipotireoidismo subclínico e para 3 (todos com menos de 3 anos de idade) não foi possível até o momento realizar conclusões porque ainda não foi suspenso o tratamento com intuito de realizar os exames etiológicos (de acordo com o protocolo do NUPAD).

Já para o grupo filho de mães com hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto (HIPOHASH), 83,3% (5 casos) evoluíram com hipotireoidismo e uma criança com hipertireotropinemia transitória. Quatro dos 6 pacientes deste grupo necessitaram de tratamento com hormônio tireoideano. Em relação a sua evolução, 2 foram transitórios e em 4 ainda não foi possível a definição entre transitório e permanente porque ainda não realizaram exames para definir etiologia.

Não encontramos correlação entre os níveis de anticorpos dos recém-nascidos (TRAB e ATPO) e a função tireoideana destes, ou seja, os níveis de anticorpos das crianças não se relacionaram com a severidade do hipotireoidismo, nem com os valores de TSH e T4 livre, dado condizente com o estudo de Mengreli et al. <sup>1</sup> (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação das medianas de TSH (em papel-filtro e sérico) e T4L e as medianas de ATPO e TRAB dos recém-nascidos.

Variável	TSH papel-filtro			TSH sérico			T4L			
	n	Mediana	TE (KW)*	p	Mediana	TE (KW)*	p	Mediana	TE (KW)*	p
ATPO										
(+)	18	89,6	0,18	0,67	36,6	0,65	0,82	0,61	0,05	0,83
(-)	17	72,6			35,7			0,71		
TRAB										
(+)	21	117,4	1,55	0,22	61,2	2,00	0,16	0,56	0,35	0,56
(-)	14	45,8			24,0			0,68		

Fonte: NUPAD/FM/UFMG

(+): positivo

(-): negativo

\* TE: Teste estatístico: Kruskal Wallis (KW)

Houve correlação entre anticorpos do tipo TRAB maternos e das crianças, mas isso não se relacionou com a gravidade da alteração da função tireoideana destas. (Figuras 1 e 2, Tabela 5).

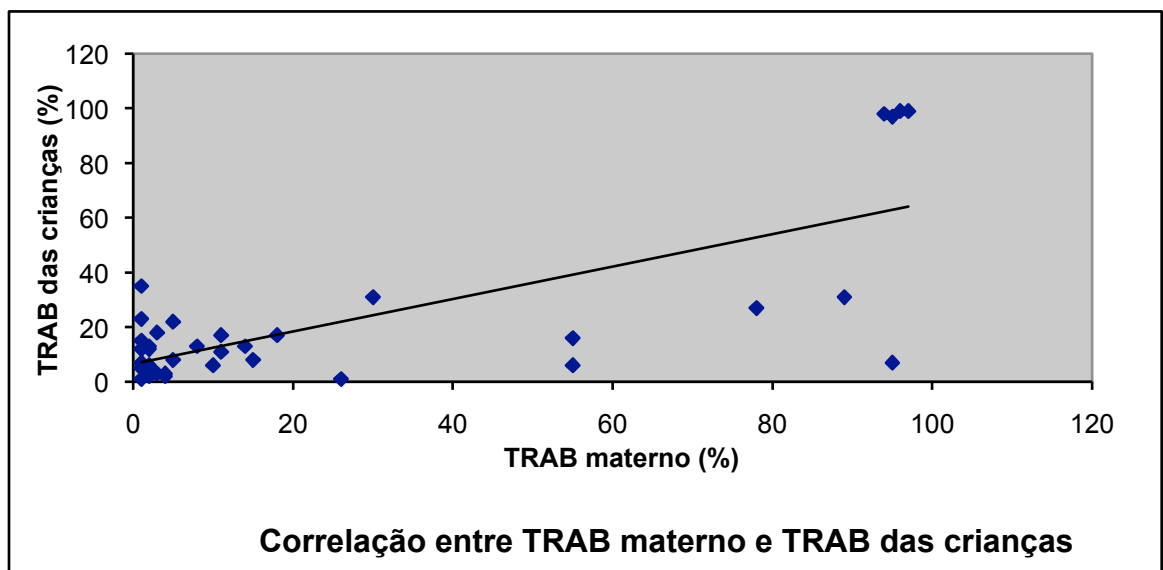
Não houve correlação dos valores de anticorpos do tipo ATPO maternos e fetais.

Tabela 5: Correlação entre anticorpos maternos e anticorpos das crianças (TRAB e ATPO).

<i>Variáveis</i>	<i>r</i>	<i>r<sup>2</sup></i>	<i>p</i>
TRAB das crianças x TRAB materno	0,73	0,53	< 0,05
ATPO das crianças x ATPO materno	0,33	0,11	> 0,05

Fonte: NUPAD/FM/UFMG

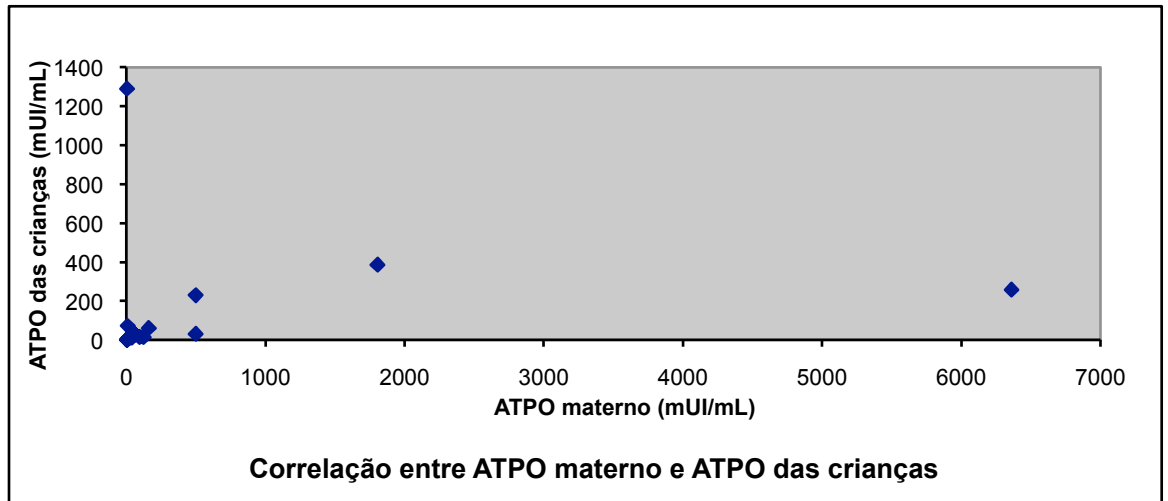
Figura 1: Correlação entre TRAB materno e TRAB das crianças



Fonte: NUPAD/FM/UFMG



Figura 2: Correlação entre o ATPO materno e o ATPO das crianças



Fonte: NUPAD/FM/UFMG

Como já foi dito, anteriormente, não houve associação importante entre a função tireoideana das crianças e os anticorpos maternos. Demonstrou-se somente associação entre o valor de T4L dos filhos e a positividade de anticorpos maternos (TRAB –  $p = 0,0018$  e ATPO –  $p = 0,0036$ ), o que pode ser demonstrado na Tabela 6. Apesar de haver relação inversa de TSH em papel-filtro e TRAB materno ( $p = 0,003$ ), o mesmo não pode ser comprovado para ATPO materno e o TSH da triagem, nem para comparação com o TSH sérico e os anticorpos maternos.

Tabela 6: Comparação das medianas de TSH (em papel-filtro e sérico) e T4L e as medianas de ATPO e TRAB das mães.

Variável	TSH papel-filtro				TSH sérico				T4L		
	n	Mediana	TE (KW)*	p	Mediana	TE (KW)*	p	Mediana	TE (KW)*	p	
ATPO											
(+)	28	118,6	1,72	0,19	37,1	0,24	0,62	0,42	0,46	0,0036	
(-)	6	26,6			19,2			1,11			
TRAB											
(+)	16	29,8	0,80	0,003	32,2	1,92	0,16	0,88	9,73	0,0018	
(-)	18	300,0			71,2			0,33			

Fonte: NUPAD/FM/UFMG

(+): positivo

(-): negativo

\* TE: Teste estatístico: Kruskal Wallis (KW)

Como pode ser visto na tabela 7, apesar de o TSH da triagem ser significativo maior no caso de hipotireoidismo permanente ( $p=0,0095$ ), esta tendência não se confirmou para o TSH sérico, o que confirma os dados da literatura. No estudo brasileiro desenvolvido por Silva et al., os níveis iniciais de TSH não são úteis para definir se a disfunção tireoideana será transitória ou permanente.<sup>43</sup>

Tabela 7: Comparação das medianas de TSH em papel-filtro e TSH sérico de crianças em relação a sua conclusão.

Conclusão	n	TSH em papel-filtro				TSH sérico			
		Media $\pm$ dp	Mediana	TE	p	Media $\pm$ dp	Mediana	TE	p
Hipotireoidismo subclínico	1	24,6 $\pm$ 0,0	24,6			12,9 $\pm$ 0,0	12,9		
Indefinido	7	122,0 $\pm$ 120,3	60,0	11,45	0,0095	64,9 $\pm$ 59,1	37,3	3,58	0,31
Permanente	15	316,2 $\pm$ 247,3	304,0			84,6 $\pm$ 67,8	69,5		
Transitório	12	88,2 $\pm$ 175,6	16,3			42,0 $\pm$ 46,8	17,5		

Fonte: NUPAD/FM/UFGM

\* TE: Teste estatístico: Kruskal Wallis (KW)

Ainda de acordo com a literatura, o tempo para *clearance* de anticorpos anti-tireoideanos maternos na circulação das crianças de 2 a 3 meses<sup>1</sup>. Este conhecimento pode orientar a decisão de suspender ou não o tratamento do hipotireoidismo transitório.

No estudo de Skuza et al.<sup>14</sup>, que avaliou a possibilidade de prever o hipertireoidismo neonatal de crianças filhas de mães com doença de Graves, crianças com valores de TRAB menores que 0,15 permaneceram eutireoideanas. Aquelas que apresentaram valores de TRAB altos (maiores que 0,25) desenvolveram hipertireoidismo neonatal. (VR: < 0,10: negativo, 0,10-0,15: indeterminado, > 0,15: positivo). Entretanto, como não há uma padronização internacional para valores de TRAB e para a sua caracterização como “altos”, a definição de títulos altos é baseada na experiência laboratorial individual.

No mesmo estudo acima, nas crianças que apresentaram Graves neonatal e precisaram de medicação antitireoideana, a decisão de descontinuar a terapia foi baseada na ausência de sintomas de hipertireoidismo e valores normais e sustentados de T4 e T3, assim como a redução progressiva da dose da medicação. No momento da retirada da droga, os valores de

TRAB eram  $< 0,20$ , o que levou a equipe do estudo a concluir que este valor de TRAB seria seguro para retirada de medicação antitireoideana.

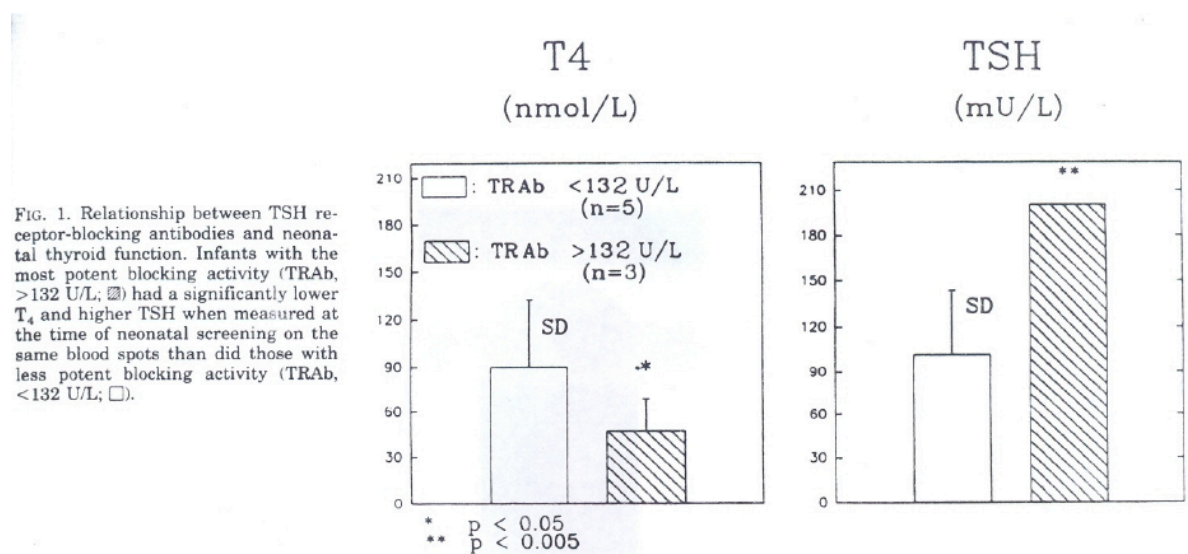
Entretanto, para McKenzie e Zakarija, o tratamento com drogas antitireoideanas deveria ser mantido até os valores de anticorpos se mostrassem negativos.<sup>9</sup> A duração do hipo ou hipertireoidismo pós-natal foi relacionada aos valores iniciais de TRAB e o tempo requerido para o clearance da IgG materna.<sup>9</sup>

Não foi possível determinar em nosso estudo, assim como foi feito no estudo de Skuza et al.<sup>14</sup>, um valor de TRAB para suspender o tratamento, já que não foi feita sistematicamente dosagem seriada dos anticorpos nas crianças.

De acordo com estudo de Brown et al.<sup>3</sup>, crianças com valores de TRAB bloqueadores mais altos (e, conseqüentemente, maior atividade inibitória), apresentaram valores médios de T4L menores (Figura 3). Achado oposto foi encontrado em nosso estudo, e, apesar de não termos feito distinção laboratorial entre TRAB bloqueador e estimulador, os valores de T4L mais altos para filhos de mães com TRAB positivo sugere presença de TRAB estimulador.

Os níveis de anticorpos TRAB não se relacionaram com a severidade do hipotireoidismo, nem com os valores de TSH e T4 livre, dado condizente com o estudo de Mengreli et al.<sup>1</sup>

Figura 3: Comparação entre anticorpos bloqueadores de receptores de TSH e função tireoideana neonatal.



Fonte: Brown et al, 1996.

Entretanto, essa correlação não pode ser descrita em nosso trabalho, por 2 limitações: pequeno tamanho da amostra e indisponibilidade de teste para diferenciar TRAB dosado entre estimulador e bloqueador.

O presente estudo também tem a limitação de não representar a prevalência exata das disordens tireoideanas em pacientes nascidos de mães com doença tireoideana, já que os anticorpos dos pacientes são dosados somente porque suspeitou-se do diagnóstico de hipotireoidismo pela triagem neonatal (TSH alterado).

Neste contexto, a proporção de pacientes em cada grupo não representa a incidência real de cada condição, assim como ocorre em toda a população de mães com tireoidopatia e seus filhos. Nestas crianças, o risco de hipo ou hipertireoidismo depende de vários fatores, como a gravidade da doença materna, níveis de anticorpos e o tratamento durante a gestação.

A investigação da doença auto-imune materna a partir dos filhos com TSH alterado e não o contrário (investigação de doenças tireoideanas nos filhos de mães com disordens desta glândula) faz com que o número de crianças filhas destas mães com hipotireoidismo permanente seja superestimada (divergindo com o descrito pela literatura).

Os autores acreditam que determinar a função tireoideana e a evolução nas crianças com anticorpos anti-tireoideanos positivos comparando-se crianças com hipotireoidismo congênito permanente e transitório e aquelas sem alteração da função tireoideana poderia contribuir para distinguir se a disfunção tireoideana é ou não consequência da positividade destes anticorpos.

## 6. CONCLUSÃO

A função tireoideana materna deve ser mantida em um estado de eutireoidismo ou leve hipertireoidismo durante a gravidez, a fim de garantir o adequado desenvolvimento neuropsicomotor da prole.<sup>11</sup>

Os dados da pesquisa reforçam a necessidade de avaliação especializada (endocrinologista pediátrico) de cada recém-nascido de mãe com disfunção tireoideana, já que há risco conhecido de desordem da mesma glândula para esta população.

É imprescindível o diagnóstico precoce e seu tratamento, quando necessário, até que haja remissão espontânea ou confirmação de tireoidopatia permanente, a fim de prevenir conseqüências irrecuperáveis aos filhos destas mães.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENGRELI, C. et al. *Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease*. Hormones, v. 2, n. 2, p. 113-119, 2003.
2. KOMIANOU, F. et al. *Psychomotor development in congenital hypothyroidism. The Greek screening programme*. Eur J Pediatr 147: 275-278, 1988.
3. BROWN, R.S. et al. *Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. n. 81, p. 1147-1151, 1996.
4. PASQUIER, S. et al. *Transitory neonatal hypothyroidism caused by transplacental transfer of anti-receptor antibodies of hypophyseal thyroid stimulation*. Case report and estimated incidence. Schwyz Med Wochenschr n. 127, p.1824-1828, 1997.
5. KEMPERS, M. J. E., et al. *Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mother with inadequately treated Graves' disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 92, n. 8, p. 2984-2991, 2007.
6. KAMISHLIAN, A. et al. *Different outcomes of neonatal thyroid function after Graves' disease in pregnancy: patient reports and literature review*. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, v. 18, p. 1357-1363, 2005.
7. DANEMAN, D., HOWARD N.J., *Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years*. Journal of Pediatrics, v. 97, p. 257-259, 1980.
8. FISHER, D., GRUETERS, A., *Disorders of the thyroid in the newborn and infant*. In: Sperling M. A., Pediatric Endocrinology, 3ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2008. cap.6, 198-225.
9. MCKENZIE, J.M., ZAKARIJA, M. *Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies*. Thyroid 2: 155, 1992.
10. FISHER, D.A. *Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders*. Clinical Obstet Gynecol 40:16, 1997.
11. MITSUDA, N, TAMAKI, H., AMINO, N. et al. *Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease*. Obstet Gynecol 80:359, 1992.
12. THORPE-BEESTON, J.G., NICOLAIDES, K.H., MCGREGOR, A.M., *Fetal thyroid function*. Thyroid 2:207, 1992.
13. MESTMAN, J.H. *Hyperthyroidism in pregnancy*. Endocrinol Metab, 5: 401-423, 1994.

14. SKUZA, K.A., SILLS, I.N., STENE M., RAPPAPORT R. *Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease*. J Pediatr. 128: 264-268, 1996.
15. PELEG, D., CADA, S., PELEG, A., BEM-AMI, M. *The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis*. Obstet Gynecol, 99: 1040-1043, 2002.
16. MATSUMOTO, T. et al. *Fetal goitrous hypothyroidism followed by neonatal transient hyperthyroidism. A case report*. Fetal Diagn Ther . 18: 459-462, 2000.
17. MÄNNISTÖ, T., et al. *Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 94, n.3, p.772-779, 2009.
18. GLINOER, D. et al. *Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 79:1097-204, 1994.
19. ALLAN, W.C. et al. *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening*. Journal Medical Screening 7:127-130, 2000.
20. ABALOVICH, M., et al. *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy*. Thyroid 12:63-68, 2002.
21. BLAZER, S. et al. *Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function*. Obstet Gynecol, 102: 232-241, 2003.
22. HADDOW, J.E., et al. *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child*. New England Journal of Medicine. 341:549-555, 1999.
23. POPPE, K., GLINOER, D. *Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy*. Human Reproduction Update, v.9, n.2, p.149-161, 2003.
24. RAYMOND, J., LaFRANCHI, S.H. *Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings*. Current opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity, v. 17, p.1-7, 2010.
25. LEONARDI, D. et al. *Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 93, p. 2679-2685, 2008.
26. PAPENDIECK, P., et al. *Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease*. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, v.22, p. 547-553, 2009.

27. POLAK, M, et al. *Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease*. Best Practice Research in Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 18, p. 289-302, 2004.
28. CONNORS, M.H., STYNE D.M., *Transient neonatal 'athyreosis' resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins*. Pediatrics, v. 78, p. 287-290, 1986.
29. KEMPERS, M.J. et al. *Disintegrated thyroid glands in children born to mothers with inadequately treated Graves disease*. Hormone Research, v. 65, supl. 4, p.1-213, 2006.
30. MATSUURA, N. et al. *The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves disease*. Pediatric Research, v. 42, p. 214-218, 1997.
31. PEZZUTI I.L., de Lima PP, Dias VM. *Congenital hypothyroidism: the clinical profile of affected newborns identified by the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil*. J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):72-79.
32. LaFRANCHI, S. *Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management*. Thyroid, 9:735-40, 1999.
33. ROVELLI, et al. *Newborn of mother affected by autoimmune tiroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life*. Italian Journal of Pediatrics,36:24. p. 1-5, 2010.
34. GLINOER, D. *Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications*. Hormone Research. 2001, 55(3):109-114.
35. POP, V.J. et al. *Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child*. Clinical Endocrinology, 2003, 59(3):282-288.
36. POP, V.J. et al. *Maternal thyroid preoxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development?* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995, 80(12): 3561-66.
37. DELANGE, F., BOURDOUX, P, ERMANS, A.M. *Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants*. Basel Karger Ed: Pediatric Thyroidology, 1985, 369.
38. Fisher DA, Dussault JH, Foley Jr TP, et a. 1979 *Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening one million North American infants*. J Pediatr. 94:700-705.
39. PETER, F, MUZSNAI, A, *Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper*. Endocrinol Metab Clin N Am 38 (2009) 491-507.



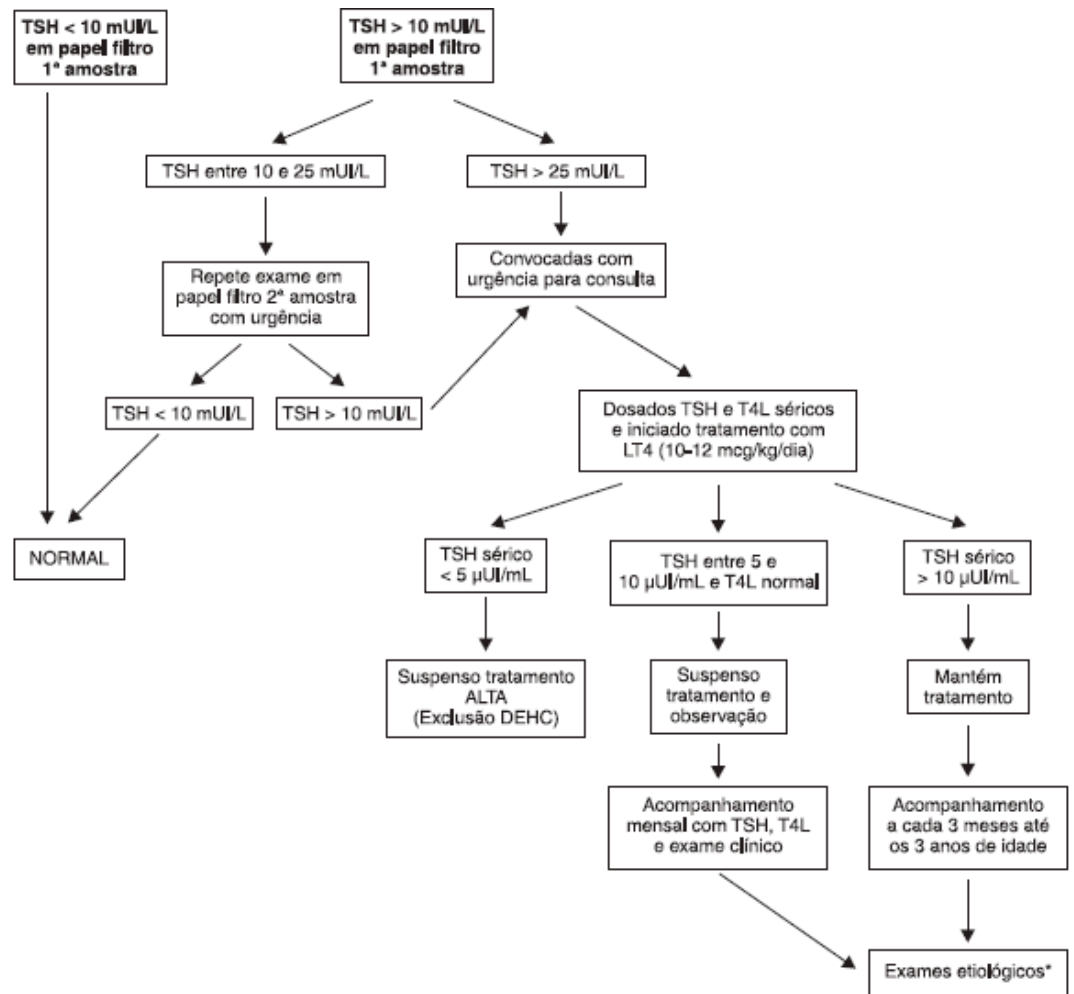
40. McKENZIE, JM, ZAKARIJA, M. *The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements*. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1036-6.

41. ZAKARIJA, M. McKENZIE JM. *Pregnancy associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1036-41.

42. MESSER PM et al. *Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring*. Acta Endocrinol (Copenh) 1990;123:311-6.

43. SILVA, L.O.S *Hipotireoidismo congênito transitório: perfil das crianças identificadas no Programa Estadual de Triagem Neonatal, Brasil*. Arquivos Bras Endocrinol Metabol, vol 49, no 4, Agosto 2005.

## ANEXO 1: Fluxograma da triagem neonatal para hipotireoidismo no estado de Minas Gerais.



Fonte: PEZZUTI I.L., de Lima PP, Dias VM. Congenital hypothyroidism, JPED, 2009.