

Deficiência na Globulina de Ligação de Tiroxina: uma Revisão de Literatura

Thyroxine-Binding Globulin Deficiency: a Literature Review

Kledson Lopes Barbosa^{a*}; Christiani Lozany Ferreira de Lima Araújo^b

^aUniversidade Federal de Alagoas, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Química e Biotecnologia. AL, Brasil.

^bCentro Universitário Maurício de Nassau. SE, Brasil.

*E-mail: kledsonlopesb@gmail.com

Resumo

O hipotireoidismo congênito é classificado como a falta de hormônios tireoidianos após o nascimento, e que quando não tratado inicialmente, contribui para o atraso acentuado do desenvolvimento e retardo mental. A ingestão adequada de iodo é necessária para a produção de hormônios tireoidianos. Visto que sua deficiência pode levar ao hipotireoidismo congênito em neonato, uma condição caracterizada, geralmente, por deficiência intelectual e nanismo, podendo ainda afetar a audição. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da Hipotebegenemia e seus agravos relacionados à saúde. Hipotebegenemia doença genética, ligada ao cromossomo X e que acomete, principalmente, meninos. Ocorre por uma deficiência na proteína transportadora dos hormônios tireoidianos - TBG. Para isto, realizaram-se buscas bibliográficas em bases eletrônicas, tais como: Bireme, Lilacs, SciELO, Pubmed e Periódicos Capes. Conclui-se que o hipotireoidismo subclínico na infância parece ser reversível na maioria dos casos. Contudo, os riscos de progressão desta condição não devem ser afastados, uma vez que as manifestações clínicas irão depender de determinadas condições, tal como as formas autoimunes.

Palavras chaves: Hipotireoidismo. Tireoglobulina Ligadora. Doença Genética.

Abstract

Congenital hypothyroidism is classified as the lack of thyroid hormones after birth, and when not treated initially, it contributes to marked developmental delay and mental retardation. The ingestion of iodide it is necessary for the thyroid hormones production. Its deficiency can lead to congenital hypothyroidism in the neonate, a condition usually characterized by intellectual deficiency and dwarfism, and may even affect hearing. The objective of the present study was to carry out a review of the literature on Hypothembemia and its health related diseases. It is a Hipotebegenemia genetic disease, linked to the X chromosome and affects mainly boys. It occurs due to a deficiency in thyroid hormone carrier protein - TBG. For this, bibliographic searches were carried out in electronic databases, such as: Bireme, Lilacs, SciELO, Pubmed and Periodicals CAPES. It is concluded that subclinical hypothyroidism in childhood seems to be reversible in most cases. However, the risks of progress by category are not required, since that the clinical manifestations will depend on conditions, such as autoimmune forms.

Keywords: *Hypothyroidism. Binding Thyroglobulin. Genetic Disease.*

1 Introdução

Hormônios que regulam o metabolismo tais como triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) são cruciais para o desenvolvimento do feto, assim como o desenvolvimento ótimo do cérebro, seja durante a gravidez ou após o nascimento (TRUMPF *et al.*, 2016). Sabe-se hoje em dia que na gestação são produzidas e transferidas quantidades essenciais de hormônios tireoidianos da mãe para o feto. Mecanismo este responsável pelo desenvolvimento saudável do cérebro fetal. Ademais, acredita-se que esses hormônios sejam os responsáveis pela migração neural, diferenciação neural, mielinização, sinaptogênese e neurotransmissão (BERNAL, 2007).

Há relatos na literatura de que em humanos, 99% dos hormônios totais da tireoide, T3 e seu precursor T4, estejam ligados às proteínas do soro. Sendo a globulina de ligação ao T4 (TBG) o principal transportador de Hormônios tireoidianos - HT no soro humano. Quanto à síntese de TBG sabe-se que

ocorre no fígado (FERRARA *et al.*, 2015).

De modo geral, a TBG não causa alterações no estado metabólico do indivíduo como também não induz a doença da tireoide. Por outro lado, promove alterações na concentração total de HT no soro, permanecendo os níveis de HT livres inalterados. Por esse motivo, muitas vezes é adotado um tratamento inadequado levando a complicações futuras (FERRARA *et al.*, 2015). Estima-se que a frequência de TBG (proteína transportadora dos hormônios tireoidianos) seja de 1 em 1200 a 15.000 recém-nascidos. Além disso, discute-se que esses valores não sejam exatos, haja vista as dificuldades em detectar mulheres heterozigóticas e homens com TBG (SOHEILPOUR *et al.*, 2016). Em contrapartida, outros estudos têm reportado que o hipotireoidismo congênito tem afetado 1 em 2000 a 4000 recém-nascidos no mundo (DELADOËY *et al.*, 2011; HARRIS; PASS, 2007).

O hipotireoidismo congênito comumente tem sido diagnosticado nos casos de deficiência intelectual e déficits motores em crianças em idade escolar, devido a isto, vários

relatórios epidemiológicos têm demonstrado existir uma associação entre esses fatores clínicos e o hipotireoidismo. Além destes, pode surgir comprometimento das habilidades motoras, tais como: coordenação motora e equilíbrio estático (TRUMPF *et al.*, 2016).

Em adição, hipotireoidismo congênito é classificado como a falta de hormônios tireoidianos após o nascimento. O que se sabe é que se não tratado inicialmente, corrobora para o atraso acentuado do desenvolvimento e retardo mental (LÖF *et al.*, 2016). Em casos mais graves, surgem malformações congênitas como é o caso de defeitos pulmonares, renais e cardíacos (REDDY *et al.*, 2010). Por essa razão, em muitos países, os recém-nascidos passam por uma triagem, a fim de quantificar o hormônio estimulante da tireóide (TSH) e T4 (LÖF *et al.*, 2016).

A ingestão adequada de iodo é primordial para produção de hormônios tireoidianos. Em contrapartida, a deficiência pode levar ao hipotireoidismo congênito em neonato, uma condição caracterizada, geralmente, por deficiência intelectual e nanismo, podendo ainda afetar a audição (ZIMMERMANN, 2009a). Em níveis leves a moderados, a deficiência pode resultar em disfunção da tireóide subclínica na mãe e no feto, comprometendo, conforme mencionado anteriormente, o desenvolvimento neurocognitivo (TRUMPF *et al.*, 2013).

Os níveis de hormônios da tireóide são dependentes da ingestão de iodo quando a doença da tireóide é excluída (DELANGE, 1998). No entanto, a tireóide neonatal é bastante sensível às variações da ingestão materna de iodo. Por isto, a concentração de hormônio estimulante da tireóide (TSH) deve ser medida entre os dias 3 e 5 após o nascimento, por se tratar de um indicador do estado de iodo na população (ZIMMERMANN *et al.*, 2005; DELANGE, 1997).

Dados da literatura produzidos através de estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hipotireoidemia materna ou a baixa excreção urinária materna aparecem durante a gravidez e pode levar a deficiências subclínicas em habilidades verbais e não-verbais, habilidades perceptivas e manipuladoras, habilidades de funcionamento executivo e habilidades de memória (TRUMPF *et al.*, 2013).

Os casos de hipotireoidismo congênito primário correspondem a cerca de 80% das alterações tireoidianas, que compreendem as anormalidades no desenvolvimento da glândula tireóide. Estas alterações vão desde a falta da glândula tireóide a uma hipoplasia ou glândula ectópica. Os 20% estão associados aos defeitos hereditários em genes envolvidos na síntese de hormônio tireoidiano (LÉGER *et al.*, 2002; CASTANET *et al.*, 2001). Todas as mutações afetam os fatores de transcrição que regulam os genes específicos da tireóide, o desenvolvimento da tireóide, bem como a produção de hormônio da tireóide. Além do hipotireoidismo congênito primário, as mutações em genes que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide também podem levar ao hipotireoidismo central raro (PERSANI, 2012).

Neste sentido, por ser a hipotireoidemia uma condição pouco conhecida e principalmente subclínica, e pela frequente convergência no diagnóstico, é de extrema importância o aprofundamento deste estudo. Desta forma, duas motivações nortearam o desenvolvimento deste estudo, a saber, o valor clínico dado aos casos de hipotireoidemia e a importância do diagnóstico para detecção desta deficiência, visando o tratamento correto e efetivo aos seus portadores. Deste modo, o principal objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca da Hipotireoidemia e seus agravos relacionados à saúde.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão de literatura. A busca bibliográfica foi desenvolvida nas bases eletrônicas: Bireme, Lilacs, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES. Essa busca foi realizada de março a outubro de 2017. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: Hipotireoidemia, hipotireoidismo em crianças, teste de função tireoidiana, globulina de ligação a T4, deficiência de TBG. A delimitação temporal foi a mais ampla possível para resgatar, compilar informações e conceitos importantes.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico, artigos publicados na língua inglesa. Os critérios de exclusão foram: teses, capítulos de tese, capítulos de livros, livros, anais de congressos ou conferências, documentos ministeriais e artigos incompletos em suporte eletrônico.

2.2 Globulina de Ligação a Tiroxina – TBG

A TBG é o principal transportador de hormônios tireoidianos no soro humano, sendo codificada pelos inibidores de protease sérica, tais como alfa-1 antitripsina, antitripsina e SERPINA7. Sabe-se, hoje em dia, que o gene TBG está localizado no braço longo do cromossomo X. Ademais, mutações que envolvem a perda da função da SERPINA7 provocam anormalidades hereditárias da TBG sérica, as quais podem se apresentar de forma completa, parcial ou excessivas, uma vez que SERPINA7 reside no cromossomo X, mulheres com mutações homocigotas inativas e homens hemizigotos para uma mutação deletéria, geralmente, se manifestam de forma completa para a mutação. Já mulheres heterocigotas podem ser apenas parciais (REFETTOFF *et al.*, 1996; SOHEILPOUR *et al.*, 2016).

A TBG trata-se de uma glicoproteína formada por 415 aminoácidos que se constitui de quatro unidades de oligossacarídeos ligados a nitrogênio, sintetizada no fígado. O gene SERPINA7, contém 4 exões de codificação. Dados da literatura reportam que muitas mutações nas regiões codificantes e não-codificantes de SERPINA7 estão associadas a deficiência de TBG (FERRARA *et al.*, 2015;

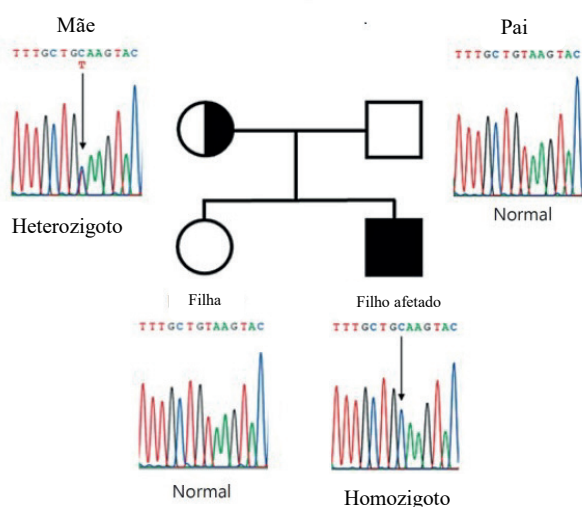
MANNAVOLA *et al.*, 2006).

Quanto às concentrações de TBG, estas podem ser classificadas como excesso, deficiência parcial ou completa, definidas pelos níveis séricos de TBG em radioimunoensaio ou através da análise de ligação do T4 abaixo do limite atual de detecção (MORI *et al.*, 1990). Os níveis hormonais livres são normais, mas os ensaios rotineiramente utilizados podem reportar resultados errados na ausência de TBG. A deficiência de TBG segue um padrão de herança ligado ao cromossomo X (REFETTOFF, 2012).

Em adição, os defeitos de TBG herdados podem ser ainda caracterizados pelo nível de TBG desnaturado no soro e sobre as propriedades físico-químicas da molécula. Essas propriedades incluem identidade imunológica, padrão de focagem isoelétrica, taxa de inativação quando exposto a várias temperaturas e pH e afinidade para os ligantes T4 e T3. Para identificação mais precisa dos defeitos de TBG, recorre-se a sequência do gene TBG (REFETTOFF, 2012).

A deficiência de TBG, como mencionado, segue um padrão de herança vinculado ao cromossomo X. As mulheres heterozigóticas para uma mutação de TBG completa, geralmente, têm cerca da metade da concentração normal de TBG. A prevalência de deficiência completa de TBG é de aproximadamente 1: 15.000 recém-nascidos do sexo masculino (REFETTOFF, 2012). A Figura 1 mostra a substituição do nucleotídeo (mutação) na sequência do DNA da mãe. Assim como pode ser visto, a mãe é heterozigota para a mutação T>C, a herança genética através do cruzamento entre os alelos afeta o filho de sexo masculino, uma vez que o mesmo é homozigoto (MOELLER *et al.*, 2015).

Figura 1 - Sequência de DNA para a deficiência completa de TBG



Fonte: Adaptado de Moeller et al. (2015).

2.3 Hipotireoidismos Subclínico

Esta condição é caracterizada por níveis séricos de TSH (hormônio tireoestimulante) acima do limite superior do intervalo de referência, na presença de concentrações séricas

normais de T4 total e T4 livre (BIONDI; COOPER, 2008). É também conhecida como hipertirotrópinaemia isolada (VAN VLIET; DELADOËY, 2015) ou hipotireoidismo primário bioquimicamente compensado (SALERNO *et al.*, 2016).

No entanto, o intervalo de referência depende de certa forma do método utilizado para medir o TSH, pois existem grandes variações entre os diferentes ensaios de TSH. Além disso, os aumentos isolados nos níveis de TSH podem ser um achado transitório devido às variações entre laboratórios ou entre os próprios indivíduos (KARMISHOLT; ANDERSEN; LAURBERG, 2011). Desta forma, um diagnóstico de hipotireoidismo subclínico deve ser feito somente quando pelo menos duas medidas independentes de TSH reportam-se acima do limite superior do intervalo de referência. Dependendo do grau de elevação do TSH no soro, hipotireoidismo subclínico pode ser definido como leve ou grave, TSH 4,5-10 mU/L e TSH > 10 mU/L, respectivamente (BIONDI; COOPER, 2008).

Discute-se também que o aumento nos níveis séricos de TSH podem ser um indicativo de hipotireoidismo leve e, portanto, surge a redução dos hormônios tireoidianos nos tecidos periféricos. Em adultos, o hipotireoidismo subclínico mostra uma clara tendência para manifestações clínicas, tais como dislipidemia (DUNTAS; WARTOFSKY, 2007; CANARIS *et al.*, 2000), resistência à insulina (MARATOU *et al.*, 2009), disfunção diastólica (PAI; GONG, 2013) e insuficiência cardíaca (CHAKER *et al.*, 2015; NANCHEN *et al.*, 2012). Sendo assim, o tratamento com levotiroxina é recomendado para adultos com concentrações de TSH no soro acima 10 mU/L ou entre indivíduos com níveis de TSH abaixo de 10 mU/L com sintomas sugestivos de hipotireoidismo (PEARCE *et al.*, 2013).

Na infância, as anormalidades funcionais da glândula tireoidiana podem afetar o crescimento e a maturação cerebral, com consequências clínicas dependendo da idade e da gravidade da deficiência tireoidiana. Se não forem devidamente tratados com levotiroxina, crianças com hipotireoidismo possuem maior risco de retardo mental, anormalidades metabólicas e comprometimento no crescimento e maturação esquelética. Por outro lado, a associação entre hipotireoidismo subclínico na infância e resultados adversos à saúde continua sendo controverso. Alguns estudos têm demonstrado que o hipotireoidismo subclínico é uma condição benigna e remittente entre crianças, com baixo risco de progressão nas manifestações da disfunção tireoidiana (MONZANI *et al.*, 2013).

Sua ocorrência é comum entre adultos com uma taxa de prevalência de 4-20% (PAI; GONG, 2013). A maior causa de hipotireoidismo subclínico na idade adulta é ocasionada pela tireoidite de Hashimoto. Cerca de mais de 50% de indivíduos afetados são positivos para a presença de anticorpos peroxidase (LANCET *et al.*, 2012). Alguns dados da literatura indicaram prevalência de 1,7% para hipotireoidismo subclínico entre 1.327 adolescentes de 13-16 anos (WU *et al.*, 2006).

A tireoidite de Hashimoto é uma das causas mais frequentes de hipotireoidismo subclínico persistente, particularmente, entre crianças e adolescentes mais velhos, 8-18 anos (GOPALAKRISHNAN *et al.*, 2008). Indivíduos com síndromes genéticas, tais como: síndrome de Down ou síndrome de Turner também são suscetíveis ao hipotireoidismo subclínico associado à tireoidite de Hashimoto (BROWN, 2013). Portadores de doenças autoimunes como o diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca também foram relatados com tireoidite de Hashimoto (BROWN, 2013; RADETTI *et al.*, 2012).

2.4 Hipertirotropinaemia persistente neonatal

Com o passar dos anos, aumentou-se a sensibilidade dos testes de TSH com o objetivo de melhorar o diagnóstico de formas leves do hipotireoidismo congênito. A partir do ano 2000, muitos países adotaram valores de corte de TSH abaixo de 15 mU/L (DELADOËY *et al.*, 2011). O uso de valores de corte do TSH resultou em progressivo aumento da incidência de formas leves e transitórias da disfunção tireoidiana, incluindo casos isolados como, por exemplo, hipertirotropinaemia (RABBIOSI *et al.*, 2013).

Em crianças, foi observada a normalização progressiva do TSH à medida que a idade aumentava. A maioria das crianças com hipotireoidismo subclínico persistente apresenta defeitos morfológicos ou anormalidades genéticas, principalmente, mutações e polimorfismos do receptor TSH (LEONARDI *et al.*, 2008).

2.5 Defeitos genéticos e disfunção tireoidiana

As mutações heterozigóticas no gene que codifica os receptores de TSH foram relatadas em 11,4 a 29,0% das crianças com hipotireoidismo subclínico não autoimune (CALEBIRO *et al.*, 2012; RAPA *et al.*, 2009). As mutações que resultam em perda da função dos receptores de TSH estão associadas às disfunções da tireoide, que varia de hipotireoidismo congênito grave com hipoplasia da tireoide a um estado compensado de hipertirotropinaemia leve (TENENBAUM-RAKOVER *et al.*, 2015; CASSIO *et al.*, 2013). Essa variabilidade fenotípica depende do grau de comprometimento dos receptores de TSH, com mutações homozigotas que exercem um fenótipo mais severo do que mutações heterozigotas (TENENBAUM-RAKOVER *et al.*, 2015), bem como no número de alelos mutados (PERSANI *et al.*, 2010).

A associação entre a disfunção tireoidiana e a síndrome de Down é bem reconhecida. Alta prevalência de hipotireoidismo subclínico foi relatada entre crianças com síndrome de Down, que vão desde 25,3% a 60,0% (KING; O'GORMAN; GALLAGHER, 2014). A causa do aumento dos níveis de TSH entre crianças com síndrome de Down ainda não está totalmente esclarecida. Entretanto, as principais causas incluem a liberação inadequada de TSH, produção de TSH com atividade reduzida e insensibilidade ao TSH na glândula tireoidea (GIBSON *et al.*, 2005).

O hipotireoidismo subclínico associado à síndrome de Down parece não precisar de tratamento, uma vez que foi reportado em um estudo de coorte longitudinal, que das 122 crianças com síndrome de Down, o hipotireoidismo subclínico foi encontrado para 20 delas. Em contrapartida, os níveis de TSH se normalizaram entre 14 destes pacientes após segunda dosagem das concentrações de TSH. Por outro lado, a hipertirotropinaemia persistiu entre cinco pacientes e apenas um paciente desenvolveu hipotireoidismo (GIBSON *et al.*, 2005).

2.6 Pseudo-Hipoparatireoidismo Tipo 1A.

Trata-se de um tipo de distúrbio genético heterogêneo raro causado pela deficiência de G_s . Esta proteína é um regulador chave da via de sinalização de AMPc. Sua deficiência leva a resistência de múltiplos hormônios, como, por exemplo, paratireoide. O Pseudo-hipoparatireoidismo tipo 1a pode ser associado com níveis aumentados de TSH. As principais características clínicas incluem baixa estatura, obesidade, face redonda, encurtamento dos dedos das mãos e dos pés, ossificações subcutâneas e comprometimento intelectual (MANTOVANI; SPADA; ELLI, 2016).

2.7 Deficiência de iodo

O iodo é um micronutriente essencial para a produção de hormônios tireoidianos. A ingestão de concentrações insuficientes de iodo pode resultar em hipotireoidismo subclínico, com quadros clínicos que vão de leve a grave, e aparecimento de bócio (ZIMMERMANN, 2009b).

Os bócios nodulares são muito heterogêneos em suas características genéticas funcionais, estruturais e moleculares (HEGEDÜS; BONNEMA; BENNEDBÆK, 2003). Atualmente, pensa-se que, em pessoas com uma predisposição genética e uma deficiência de iodo, surge um aumento da proliferação celular e formação de radicais livres, que promove o aparecimento de mutações somáticas em tireócitos. Um tumor de tireoide se forma quando o defeito genético não é reparado e quando a mutação dá às células em proliferação uma vantagem seletiva (FÜHRER; BOCKISCH; SCHMID, 2012).

Os fármacos que contêm iodo, tais como amiodarona e seu metabolito principal, desmetilamiodarona, podem bloquear a capacidade do iodotironina deiodinase do tipo 2 para mediar a conversão de T4 para T3. A inibição da atividade da iodotironina deiodinase do tipo 2 enfraquece o *feedback* mediado por T4 a nível da glandular, elevando assim as concentrações plasmáticas de TSH (ROSENE *et al.*, 2010).

A exposição terapêutica a irradiação também mostrou ter relação com o desenvolvimento do hipotireoidismo subclínico, Ishiguro *et al.* (2004) desenvolveram um estudo de acompanhamento de longo prazo da função da tireoide entre pacientes que receberam irradiação antes de sofrer transplante de medula óssea durante a infância e adolescência relataram um aumento de 26,5% incidência de hipotireoidismo

subclínico. Ademais, a disfunção da tireoide ocorreu com maior frequência entre os participantes com idade inferior a 9 anos em radioterapia. Os autores relatam ainda que o hipotireoidismo subclínico pode ocorrer vários anos após a irradiação terapêutica e que se resolve espontaneamente na maioria dos casos.

2.7.1 Comprometimento do crescimento linear

Sabe-se que as concentrações adequadas de hormônios tireoidianos durante a infância e a adolescência são essenciais para o normal crescimento. A baixa estatura e retardo ósseo são conhecidos como sinais clínicos comuns de hipotireoidismo não tratado. Estes hormônios regulam o crescimento linear seja por ação direta no osso ou influenciando a atividade do crescimento através do hormônio do crescimento (CERBONE *et al.*, 2011).

Chase *et al.*, (1990) avaliaram o crescimento linear entre crianças portadoras de hipotireoidismo autoimune e não autoimune. Neste estudo, o objetivo foi avaliar o padrão de crescimento de 25 crianças com hipotireoidismo autoimune subclínico diabetes mellitus tipo 1. Os autores reportaram que a estatura baixa foi observada apenas entre crianças com disfunção tireoidiana grave, com níveis de TSH acima de 50 mUI/L e T4 também abaixo do valor de referência. Já as crianças com hipotireoidismo subclínico leve não tiveram seu crescimento comprometido. Outro estudo nessas perspectivas foi desenvolvido por Radetti *et al.* (2006), estes autores documentaram a altura normal e a velocidade de crescimento entre 55 crianças com hipotireoidismo autoimune subclínico após 5 anos de seguimento sem intervenção terapêutica.

2.8 Estudos neurocognitivo envolvendo hipotireoidismo

Conforme mencionado anteriormente, os hormônios tireoidianos possuem papéis importantes no desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e pós-natal, visto que influencia a migração neuronal, diferenciação, mielinização e sinaptogênese (HORN; HEUER, 2010). Várias pesquisas têm levantado a hipótese de que recém-nascidos e bebês com o hipotireoidismo são mais susceptíveis ao atraso mental permanente se não for tratado adequadamente com levotiroxina. Por outro lado, a disfunção leve da tireoide ocorre após 3 anos de idade, podendo resultar em um sutil comprometimento neurocognitivo (BROWN, 2000).

Perez-lobato *et al.* (2015) pesquisaram crianças saudáveis entre 9 a 11 anos e detectaram que os níveis de TSH estavam acima do valor de referência e foram associados com sutis efeitos negativos na compreensão verbal e na recordação imediata em longo prazo. Outro estudo avaliou a função cognitiva de 17 crianças nas idades entre $9,9 \pm 2,3$ anos com hipotireoidismo subclínico leve não autoimune, e 17 indivíduos de controle saudáveis. As crianças com hipotireoidismo subclínico tiveram menores pontuações em testes de medição de atenção comparados com o grupo de controle.

2.9 Dislipidemia relacionada entre crianças com hipotireoidismo

A dislipidemia leve foi documentada entre crianças com hipotireoidismo subclínico não tratado (CERBONE *et al.*, 2014; MARWAHA *et al.*, 2011; PAOLI-VALERI *et al.*, 2005) e os níveis de TSH mostraram estar positivamente correlacionados com triglicerídeos e o teor de colesterol de todas as lipoproteínas plasmáticas (WITTE *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2014). Marwaha *et al.* (2011) estudaram 315 crianças com hipotireoidismo subclínico e observaram níveis reduzidos de colesterol HDL apenas entre os participantes, com formas severas de hipotireoidismo subclínico, com concentrações de TSH acima de 10 mUI/L. Outro inquérito, envolvendo 17 crianças que foram acompanhadas durante 4 meses, observou diminuição das concentrações de colesterol HDL entre aquelas com hipotireoidismo subclínico leve, com níveis de TSH abaixo de 10 mUI/L (PAOLI-VALERI *et al.*, 2005).

2.10 efeitos Funcionais dos Hormônios Tireoidianos

Os hormônios tireoidianos (HT) influenciam o metabolismo dos ácidos graxos aumentando a absorção, lipogênese, lipólise, β -oxidação no fígado e estimulando a lipólise no tecido adiposo. OS HT potencializam a termogênese e o gasto de energia no tecido adiposo branco e marrom. São responsáveis por reduzir a sensibilidade à insulina no fígado e aumentar a produção de glicose hepática, uma vez que aumentam a sensibilidade à insulina no músculo. Os efeitos do HT no coração envolvem aumento da velocidade e força da contração e aumento da velocidade de relaxamento diastólico. Além disso, induz a síntese de vasodilatadores através do óxido nítrico (NO) e peptídeo natriurético atrial (ANP) e aumento do número de vasos arteriais de resistência, levando a uma redução da resistência arterial e aumento do tônus venoso (SALERNO *et al.*, 2016).

Por essas razões, o passo inicial para o tratamento de uma criança com aumento moderado da concentração de TSH deve ser de confirmar os resultados do nível de TSH entre a 4 até 12 semanas após o primeiro teste. Se a concentração elevada de TSH persistir, o processo de diagnóstico deve incluir a avaliação cuidadosa da história da criança e avaliação clínica focada na detecção de sinais e sintomas sugestivos de disfunção tireoidiana. Posteriormente, a avaliação dos anticorpos anti-tireoide e da ultrassonografia tireoidiana, que por sua vez, permitem a diferenciação entre formas autoimunes e não-autoimunes de hipotireoidismo subclínico. A decisão final sobre o tratamento deve se basear na avaliação de sintomas clínicos ou sinais de comprometimento leve da tireoide e no risco de agravamento (SALERNO *et al.*, 2016).

3 Conclusão

De modo geral, o hipotireoidismo subclínico na infância

parece ser totalmente reversível na maioria dos casos. Contudo, os riscos de progressão desta condição não devem ser afastados, uma vez que as manifestações clínicas irão depender de determinadas condições, tal como as formas autoimunes. Em contraste, discute-se na literatura que o hipotireoidismo subclínico tem sido encarado como disfunção tireoidiana leve.

Somando-se a isto, tem sido evidenciado que os sinais clínicos e sintomas ocasionados pelo hipotireoidismo dependam da gravidade e do tempo em que a concentração de TSH permanece elevada. Sendo assim, discute-se positivamente a administração de levotiroxina em crianças que estejam apresentando quadros de hipotireoidismo subclínico severo e com bócio. Visto que esta medida de tratamento medicamentoso continua sendo controversa para aqueles que apresentam hipotireoidismo subclínico leve sem alterações de crescimento e desenvolvimento neurocognitivo.

Por fim, a deficiência de TBG altera o nível total de TSH, mas não os hormônios tireoidianos livres. Além disto, permanecem inalteradas as funções da tireoide. Esta condição é, portanto, sem grande relevância clínica, haja vista que indivíduos com deficiência de TBG são saudáveis.

Referências

- BERNAL, J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat. Clin. Practice Endocrinol. Metabolism.*, v.3, n.3, p.249-259, 2007.
- BIONDI, B.; COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, v.29, n.1, p.76-131, 2008. doi: 10.1210/er.2006-0043
- BROWN, R. S. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. *Dis. Thyroid*, p.63-83, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/>
- BROWN, R.S. Autoimmune thyroiditis in Childhood. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, v.5, n., p.45-49, 2013.
- CALEBIRO, D. et al. Frequent TSH receptor genetic alterations with variable signaling impairment in a large series of children with nonautoimmune isolated hyperthyrotropinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v. 97, n. 1, p.156-160, 2012.
- CANARIS, G. J. et al. The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Int. Med.*, v.160, n.4, p. 526-534, 2000.
- CASSIO, A. et al. Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: when to investigate, clinical effects, and treatment. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, v.5, p.29-39, 2013. doi: 10.4274/Jcrpe.864
- CASTANET, M. et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: Familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v. 86, n.5, p.2009-2014, 2001.
- CERBONE, M. et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, v.164, n.4, p.591-597, 2011.
- CERBONE, M. et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.99, n.8, p.2697-2703, 2014. doi: 10.1210/jc.2014-1761.
- CHAKER, L. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.100, n.6, p.2181-2191, 2015. doi: 10.1210/jc.2015-1438.
- CHASE, H. P. et al. Thyroid Hormone Replacement and Growth of Children with Subclinical Hypothyroidism and Diabetes. *Diabetic Med.*, v.7, n.4, p.299-303, 1990.
- DELADOËY, J. et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.96, n.8, p.2422-2429, 2011. doi: 10.1210/jc.2011-1073
- DELANGE, F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Hormone Res.*, v.48, n.2, p.51-61, 1997.
- DELANGE, F. Screening for Congenital Hypothyroidism Used as an Indicator of the Degree of Iodine Deficiency and of its Control. *Thyroid*, v.8, n.12, p.1185-1192, 1998.
- DUNTAS, L. H.; WARTOFSKY, L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid*, v.17, n.11, p.1075-1084, 2007.
- FERRARA, A.M. et al. A novel mechanism of inherited TBG deficiency: mutation in a liver-specific enhancer. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.100, n.1, p.E173-E181, 2015. doi: 10.1210/jc.2014-3490.
- FÜHRER, D.; BOCKISCH, A.; SCHMID, K. W. Euthyroid goiter with and without nodules-diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt Int.*, v.109, n.29/30, p.506-515, 2012.
- GIBSON, P. A et al. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch. Dis. Childhood*, v.90, n.6, p.574-578, 2005.
- GOPALAKRISHNAN, S. et al. Goitrous Autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics*, v. 122, n. 3, p. e670-e674, 2008.
- HARRIS, K. B.; PASS, K. A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Molecular Genetics Metabol.*, v.91, n.3, p.268-277, 2007.
- HEGEDÜS, L.; BONNEMA, S. J.; BENNEDBÆK, F. N. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocrine Rev.*, 24, n.1, p.102-132, 2003.
- HORN, S.; HEUER, H. Thyroid hormone action during brain development: More questions than answers. *Mol. Cellular Endocrinol.*, v.315, n.2, p.19-26, 2010.
- ISHIGURO, H. et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.*, v.89, n. p.5981-5986, 2004.
- KARMISHOLT, J.; ANDERSEN, S.; LAURBERG, P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: Importance of clinical follow-up and therapy. *Euro. J. Endocrinol.*, 164, n. 3, p.317-323, 2011.
- KING, K.; O'GORMAN, C.; GALLAGHER, S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Irish J. Med. Sci.*, 183, n.1, p.1-6, 2014.
- LANCET, T. et al. Subclinical thyroid disease Already a Print Subscriber ? *Lancet*, v.379, n.9821, p.2012-2013, 2012.
- LÉGER, J. et al. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.87, n.2, p.575-580, 2002.
- LEONARDI, D. et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening

- for congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.93, n.7, p.2679-2685, 2008.
- LÖF, C. et al. Detection of Novel Gene Variants Associated with Congenital Hypothyroidism in a Finnish Patient Cohort. *J. Am. Thyroid Assoc.*, v.26, n.9, p.1215-1224, 2016.
- MANNAVOLA, D. et al. TGB deficiency: Description of two novel mutations associated with complete TBG deficiency and review of the literature. *J. Mol. Med.*, 84, n.10, p.864-871, 2006.
- MANTOVANI, G.; SPADA, A.; ELLI, F. M. Pseudohypoparathyroidism and Gs α -cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat. Rev. Endocrinol.*, v.12, n.6, p.347-356, 2016. doi: 10.1038/nrendo.2016.52.
- MARATOU, E. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Euro. J. Endocrinol.*, v.160, n.5, p.785-790, 2009.
- MARWAHA, R.K. et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin. Biochemistr.*, v.44, n.14/15, p.1214-1217, 2011.
- MOELLER, L.C. et al. Two novel mutations in the gene are associated with complete deficiency of thyroxine-binding globulin. *Euro. Thyroid J.*, v.4, n.1, p.108-112, 2015. doi: 10.1159/000381093.
- MONZANI, A. et al. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Euro. J. Endocrinol.*, v.168, n.1, p.1-11, 2013.
- MORI, Y. et al. Replacement of leu227 by pro in thyroxine-binding globulin (TBG) is associated with complete tbg deficiency in three of eight families with this inherited defect. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.70, n.3, p.804-809, 1990.
- NANCHEN, D. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.97, n.3, p.852-861, 2012.
- PAI, H.C.; GONG, S.T. Subclinical thyroid disease. *J. Int. Med. Taiwan*, v.24, n.6, p.469-476, 2013.
- PAOLI-VALERI, M. et al. Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *Anal. Pediatr.*, v.62, n.2, p.1281-1234, 2005.
- PEARCE, S.H.S. et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Euro. Thyroid J.*, v.2, n.4, p.215-228, 2013.
- PEREZ-LOBATO, R. et al. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *Euro. J. Endocrinol.*, v.172, n.2, p.129-139, 2015.
- PERSANI, L. et al. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol. Cellular Endocrinol.*, 322, n.2, p.72-82, 2010.
- PERSANI, L. Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic and therapeutic challenges. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.97, n.9, p.3068-3078, 2012.
- RABBIOSI, S. et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.98, n.4, p.1395-1402, 2013.
- RADETTI, G. et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J. Pediatr.*, v.149, n.6, p.827-832, 2006.
- RADETTI, G. et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin. Endocrinol.*, v.76, n.3, p.394-398, 2012.
- RAPA, A. et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.94, n.7, p.2414-2420, 2009.
- REDDY, P.A. et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, v.2010, p.1-5, 2010.
- REFETTOFF, S. Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man. *Endocrine Reviews*, v.10, n.3, p.275-293, 1989.
- REFETTOFF, S. et al. Thyroxine-binding globulin: Organization of the gene and variants. *Hormone Res. Pediatr.*, v.45, n.3/5, p.128-138, 1996.
- REFETTOFF, S. Abnormal thyroid hormone transport. Last Update, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285563/>
- ROSENE, M. L. et al. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinol.* v.151, n.12, p.5961-5970, 2010.
- SALERNO, M. et al. Subclinical hypothyroidism in childhood: current knowledge and open issues. *Nat. Rev. Endocrinol.*, v.12, n.12, p.34-46, 2016.
- SANDERS, P. et al. Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody. *J. Mol. Endocrinol.*, v.46, n.2, p.81-99, 2011.
- SOHEILPOUR, F. et al. First report of inherited thyroxine-binding globulin deficiency in Iran caused by a known de novo mutation in SERPINA7. *Mol. Genetics Metabol. Reports*, v.8, p.13-16, 2016.
- STIERAND, K.; RAREY, M. Drawing the PDB: Protein-ligand complexes in two dimensions. *ACS Med. Chem. Letters*, v.1, n.9, p.540-545, 2010.
- TENENBAUM-RAKOVER, Y. et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid*, v.25, n. , p.292-299, 2015. doi: 10.1089/thy.2014.0311
- TRUMPPFF, C. et al. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J. Trace Elements Med. Biol.*, v.27, n.3, p.174-183, 2013.
- TRUMPPFF, C. et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch. Dis. Childhood*, v.101, n.12, p.1100-1106, 2016. doi: 10.1136/archdischild-2015-310006.
- VAN VLIET, G.; DELADOËY, J. Interpreting Minor variations in thyroid function or echostructure. Treating patients, not numbers or images. *Pediatr. Clin. North Am.*, v.62, n.4, p.929-942, 2015. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.008.
- WITTE, T. et al. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and serum lipids in children and adolescents: a population-based study of german youth. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.100, n.5, p.2090-2097, 2015. doi: 10.1210/jc.2014-4466.
- WU, T. et al. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatrics*, v.6, n.1, p.12, 2006.
- ZHANG, J. et al. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in Chinese adolescents. *Int. J. Endocrinol.*, v.2014, p.1-7,

2014. doi: 10.1155/2014/289503.

ZIMMERMANN, M. B. et al. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: A 5-y prospective national study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.82, n.2, p.388-392, 2005.

ZIMMERMANN, M.B. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.89, n.2, p.668-672, 2009a.

ZIMMERMANN, M. B. Iodine deficiency. *Endocr Rev*, v.30, n.4, p.376-408, 2009b.