

Artigo de Revisão

O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: ESCLARECENDO A SUA MANIFESTAÇÃO A PARTIR DE PRINCÍPIOS MORFOFUNCIONAIS

Marcos Antônio de Souza¹
Renan Flávio de França Nunes¹
Heitor Augusto Viana Brito¹
Fausto Pierdoná Gúzen²
José Rodolfo Lopes de Paiva Cavalcanti³

RESUMO

Este estudo objetivou associar o desenvolvimento embrionário e a fisiologia da glândula tireóide com a manifestação do hipotireoidismo congênito (HC), e, através disso, contribuir com a interdisciplinaridade entre as ciências básicas e avançadas no âmbito das ciências médicas e saúde. Trata-se de um artigo de revisão não-sistemática, construído a partir da análise de artigos científicos obtidos em periódicos indexados no PUBMED, Scielo e Portal CAPES, além de livros-texto de embriologia, histologia, fisiologia e endocrinologia. A compreensão da formação das glândulas endócrinas é imprescindível para o entendimento de distúrbios decorrentes de má-formação nessas estruturas. A tireóide é a primeira glândula a se desenvolver no embrião, com início no 24º dia pós-fertilização, e os estudos diagnosticam que cerca de 85% dos casos de HC são decorrentes de alterações na embriogênese desta glândula. Dada a importância dos hormônios tireoidianos para o desenvolvimento de alguns sistemas corpóreos, o HC pode, por exemplo, acarretar déficits neuronais e/ou cardiovasculares. Além disso, evidencia-se a importância da interdisciplinaridade entre as ciências da saúde, valorizando a compreensão da embriologia e fisiologia das glândulas endócrinas por parte dos estudantes da medicina e áreas afins, uma vez que muitas respostas para quadros clínicos podem ser encontradas nesse locus epistemológico.

Palavras-chave: Desenvolvimento embrionário. Glândulas Endócrinas. Hipotireoidismo Congênito.

INTRODUÇÃO

O termo endócrino designa a secreção interna de substâncias biologicamente ativas.¹ As múltiplas atividades de células, tecidos e órgãos do corpo são coordenadas pelo inter-relacionamento de vários tipos de mensageiros químicos, entre os quais destacam-se os hormônios endócrinos liberados pela glândula tireóide no sangue circulante, influenciando as funções celulares em outras localizações do corpo.²

Sendo assim, o conhecimento acerca da embriogênese das glândulas endócrinas torna-se uma importante ferramenta para o entendimento fisiológico de tais estruturas, haja vista que um comprometimento na formação dessas glândulas culmina na alteração de seu

¹ Acadêmicos do 2º Período do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN. Mossoró – RN, Brasil.

² Mestre em Ciências Morfofuncionais pela Universidade de São Paulo – USP; Doutorando em Psicobiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Docente de Anatomia da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN e da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN. Mossoró – RN, Brasil.

³ Mestrando em Psicobiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN; Especialista em Urgência e Emergência; Docente de Anatomia da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN e da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN. Mossoró – RN, Brasil. Endereço para contato: Rua Atirador Miguel da Silva Neto, s/n, Bairro Aeroporto, Tel: (84) 3315-2248. CEP: 59.607-360, E-mail: rodolfoledes@uern.br; rodolfoledes@facenemosso.com.br.

funcionamento, o que é reflexo de vários distúrbios associados à endocrinologia. Inúmeras são as patologias decorrentes desses defeitos durante a formação das glândulas, a exemplo do hipotireoidismo congênito (HC), cuja ocorrência mundial é de 1/3000-4000 neonatos.³

Diante disso, o objetivo do trabalho foi associar o desenvolvimento embrionário e a fisiologia da glândula tireóide com a manifestação do HC, e, através disso, contribuir com a interdisciplinaridade entre as ciências básicas e avançadas no âmbito das ciências médicas e saúde.

METODOLOGIA

Inúmeros caminhos existem para refletir sobre a produção de um determinado conhecimento em uma dada área. Neste estudo, optou-se por uma revisão bibliográfica desenvolvida e fundamentada a partir da análise de artigos científicos obtidos nas bases de dados PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e portal CAPEA, além de livros-texto de embriologia, histologia, fisiologia e endocrinologia.

Vale destacar que optamos por trabalhar com artigos científicos publicados em periódicos da saúde pública. Essa modalidade de produção, além de ser comumente a mais valorizada no conjunto da produção bibliográfica, é a mais facilmente acessada.⁴

Logo, procurando-se preservar o caráter interdisciplinar da temática, optamos por abordá-la sob à luz das ciências básicas da saúde, no sentido de valorizar a interdisciplinaridade como uma estratégia de aquisição de suporte conceitual e prático mais qualificado para a formação de profissionais de saúde.

REVISÃO DE LITERATURA

Embriogênese da glândula tireóide

A tireóide (glândula em forma das letras "H" ou "U" situada no plano mediano do pescoço)⁵ é tida como a primeira glândula endócrina a se desenvolver no embrião.³ Sua formação se inicia cerca de 24 dias após a fertilização, a partir de um espessamento endodérmico mediano no assoalho da faringe primitiva. Esse espessamento forma

uma pequena saliência, o divertículo tireoidiano. Com o crescimento do embrião e da língua, a tireóide desce pelo pescoço, passando ventralmente ao osso hióide e às cartilagens laríngeas em desenvolvimento. Por um curto período de tempo, a tireóide permanece ligada à língua através do ducto tireoglossos.

A princípio, o divertículo tireoidiano, que era oco, passa a ser maciço e se divide em dois lobos, direito e esquerdo. Na sétima semana, a tireóide já assume sua forma definitiva, e geralmente já atingiu o seu sítio definitivo no pescoço.⁶

Na vida intrauterina, a tireóide fetal sintetiza quantidades mínimas de T4 (tetraiodotironina ou tiroxina) até a 16ª semana de idade gestacional, quando passa a produzir quantidades crescentes desse hormônio. No final do primeiro trimestre de gestação, a glândula tireóide é capaz de concentrar iodo e sintetizar hormônios. Quantidades significantes dos hormônios da tireóide são produzidas a partir da 20ª semana de gestação. Até o final do primeiro trimestre da gestação, há falta de hormônios tireoidianos de origem fetal, porém a passagem de T4 proveniente da mãe, através da placenta, propicia hormônios para uma adequada embriogênese e organogênese fetal. O desenvolvimento do sistema nervoso central no segundo trimestre da gestação ocorre no período em que o suprimento de hormônio ainda é predominantemente de origem materna; assim, a redução dos níveis hormonais maternos nessa fase poderá implicar em um dano neurológico irreversível. No terceiro trimestre da gestação, a passagem transplacentária de T4 é pequena, devido a uma redução na permeabilidade da placenta, sendo o suprimento hormonal quase exclusivamente de origem fetal. Nessa fase, transtornos tireoidianos maternos têm pouca influência no feto. Existem evidências crescentes de que os hormônios da tireóide são necessários em fase precoce da embriogênese na maturação normal do cérebro, do ouvido interno, dos pulmões, do coração e do sistema digestivo, apesar dos baixos níveis dos hormônios da tireóide no início da vida intrauterina.⁷

Fisiologia da Tireóide

A tireóide é uma das maiores glândulas endócrinas, normalmente pesando de 15 a 20 gramas em adultos. Essa glândula secreta dois hormônios principais, a triiodotironina e a tiroxina, habitualmente conhecidos como T3 e T4, ambos responsáveis por aumentar a taxa metabólica do organismo. As funções desses hormônios são qualitativamente iguais, mas diferem na velocidade e intensidade de ação. A secreção tireoidiana é controlada principalmente pelo *hormônio estimulante da Tireóide* (TSH), secretado pela hipófise anterior. A ausência completa dessa secreção tireoidiana geralmente faz com que a taxa metabólica caia para 40% a 50% do normal. Essa ausência ou diminuição podem ser causadas pelo hipotireoidismo, patologia associada à tireóide, bem como seu aumento pode estar associado à outra patologia, o hipertireoidismo. Ambas têm, provavelmente, origem no mesmo mecanismo: a autoimunidade contra a tireóide. No caso do hipotireoidismo, essa "tireoidite" autoimune destrói a glândula, causando deterioração progressiva e, por fim, fibrose.²

Histologicamente, essa glândula é composta por um grande número de folículos fechados, no interior dos quais há o colóide (substância secretora gelatinosa), constituído principalmente pela proteína tireoglobulina, grande glicoproteína que possui cerca de 70 aminoácidos tirosina, que são os principais substratos a se combinarem com o iodo para formar os hormônios tireoidianos.^{2,8} Os hormônios T3 e T4 formam parte da molécula de tireoglobulina durante a síntese dos hormônios tireoidianos até mesmo enquanto estão armazenados no colóide folicular.²

É sabido que o iodo é o elemento indispensável para a síntese dos hormônios tireoidianos, únicas substâncias do nosso organismo que contêm esse íon na sua configuração. Para formar uma quantidade normal de tiroxina, é necessária a ingestão de cerca de 50 miligramas de iodo na forma de iodeto por ano, ou cerca de 1 mg/semana², e, para tanto, as fontes de iodo na alimentação são o pão, o sal iodado e os laticínios.⁹

O iodo inorgânico presente na circulação é seletivamente removido do sangue circulante pelas células da tireóide e é levado

para o interior do folículo tireoidiano (a taxa de captação do iodeto pela glândula tireóide é influenciada por diversos fatores, dos quais o mais importante é o TSH), onde será orgânico, mediante transporte dependente de TSH e de um carreador, o *sodium iodide symporter* (NIS), presente na membrana da célula tireoidiana. Esse transporte de iodo inorgânico para o interior do folículo é influenciado pelas concentrações de iodo orgânico intrafolicular, cujo aumento diminui o transporte de iodeto. Além disso, alguns ânions como o perclorato e tiocianato podem inibir esse transporte.

A proteína pendrina, cujo gene é o PDS, também exerce ação no transporte do iodeto para dentro da célula. No interior celular, o iodeto é previamente oxidado por peroxidases acompanhadas de peróxido de hidrogênio (reação de iodinação), podendo essa reação ser inibida por tiocarbamidas e cianetos. Esse iodeto oxidado, então, liga-se aos aminoácidos tirosina da tireoglobulina num processo denominado *organificação da tireoglobulina*. Após a organificação, a tirosina permitirá a formação, primeiramente, das monoiodotirosinas (MIT), e, então, diiodotirosinas (DIT), já incorporadas à tireoglobulina (proteína presente na luz do folículo colóide). Esses hormônios vão agora se acoplar para dar lugar à formação dos dois principais hormônios tireoideanos: triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). A tiroxina (T4) é o principal produto hormonal do acoplamento dos resíduos de iodotirosina. Já a triiodotironina (T3) é o resultado do acoplamento de uma molécula de MIT com uma de DIT. Em cada molécula de tireoglobulina é formada de três a quatro moléculas de T4, e, normalmente, a glândula tireóide sintetiza muito mais T4 do que T3, sendo a relação de 15:1 na tireoglobulina normal.^{2,8,9} Em casos de hipotireoidismo, podem existir anormalidades no sistema enzimático necessário para a formação dos hormônios, como deficiências nos mecanismos de captação de iodeto, no sistema de peroxidases e na conjugação de tirosinas isoladas na molécula de tireoglobulina, culminando para a não formação do produto hormonal tireoidiano.²

Os hormônios tireoidianos (HT) são liberados da tireoglobulina mediante a ação de proteases lisossomais intrafoliculares. A tireoglobulina é primeiramente clivada,

formando T3 e T4, e esses hormônios livres, então, difundem-se através da base da célula tireoidiana para os capilares adjacentes. Em decorrência de um estímulo desencadeado pelo TSH, gotas de colóide são formadas na superfície apical da célula folicular por mecanismo de endocitose, quando então os lisossomos liberam enzimas proteolíticas que vão liberar os HT. Apenas quando a célula tireoidiana estiver lesada, haverá uma quantidade apreciável de tireoglobulina na circulação. O excesso de iodeto inibe a liberação dos HT.^{2,8,9}

O hipotireoidismo congênito (HC) associado ao desenvolvimento da tireóide

O HC é uma doença que afeta, em regiões iodo-suficientes, cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos, sendo considerada a principal causa de retardo mental¹⁰ e desordem relacionada ao sistema endócrino mais comum entre os neonatos.¹¹ A doença é o resultado da deficiência da produção dos hormônios tireoidianos, essenciais na organogênese do sistema nervoso central até os dois anos de vida, quando atuam estimulando o crescimento dos dendritos e axônios, além de auxiliarem para a formação do córtex cerebral anterior, hipocampo, cerebelo e córtex auditivo.¹² Somado a isso, é constatada a influência dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento do sistema cardiovascular, haja vista os portadores de HC apresentarem também problemas cardíacos congênitos.¹¹

O paciente portador do HC deve ser tratado como uma urgência pediátrica, pois, caso não receba o tratamento oportuno, consequências graves poderão ocorrer. Dessa forma, o diagnóstico precoce e o tratamento são essenciais para o desenvolvimento intelectual dos portadores dessa síndrome.¹³

O tratamento tardio e/ou alteração hormonal mais grave em portadores de HC culminam em déficits cognitivos e motores. Assim, com o desenvolvimento neuropsicomotor modificado, é possível ocorrer lacunas nas áreas perceptivas, cognitivas, linguísticas, sociais e de autocuidados. Ainda são observados atraso de linguagem, modificações nas articulações, alterações fonológicas, morfofossintáticas, de compreensão, vocabulário reduzido e dificuldade para nomeação.¹⁴

No tocante à etiologia, o HC neonatal pode ser classificado em permanente ou transitório. O HC permanente pode, ainda, ser subclassificado como primário (principalmente por disgenesia tireóidea), secundário ou terciário (ambos devido à resistência periférica ao hormônio tireóideo).³

Aproximadamente em 85% dos casos, o HC neonatal é resultado de disgenesias tireoidianas (defeitos na formação glandular durante a embriogênese¹⁰, sejam elas, ectopias, hipogenesias ou agenésias, mas é válido ressaltar, também, as causas secundárias e terciárias do HC, as quais são consequências diretas de modificações hipofisárias e hipotalâmicas.¹² Alterações em fatores de transcrição decorrentes de mutações durante a embriogênese da tireóide (como o TTF-1, o TTF-2 e o PAX-8) são os responsáveis pela disgenesia tireóidea.³

Já no HC transitório, cujas causas são mais raras¹ (ocasionado por fatores como deficiência de iodo e o uso materno de drogas antitireóideas), ocorre uma deficiência temporária do hormônio da tireóide, descoberto também no nascimento. Entretanto, posteriormente, a glândula pode retornar aos níveis de produção normais dos hormônios.¹⁵

De acordo com a Portaria nº 56 do Ministério da Saúde, de 23 de abril de 2010, no Brasil, a incidência relatada de HC é de aproximadamente 1 caso para cada 2.500 nascidos-vivos. É através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (cujo objetivo é estabelecer o diagnóstico e iniciar o tratamento de forma precoce para que as sequelas sejam evitadas)¹², desenvolvido pelo Ministério da Saúde, em parceria com as Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que é realizado a detecção do hipotireoidismo congênito por meio da dosagem do TSH sérico em papel filtro. A importância do programa se justifica, uma vez que, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, crianças com hipotireoidismo congênito apresentam desenvolvimento mental e crescimento seriamente afetados, podendo ser irreversível o comprometimento da capacidade intelectual.¹⁶

É bastante difícil o diagnóstico clínico de HC em recém-nascido, haja vista que a grande maioria dos pacientes aparenta ser normal ao nascimento, e somente a partir dos três meses de idade é que a sinto-

matologia torna-se evidente, com os danos neurológicos estabelecidos.¹¹ Para identificar a etiologia do hipotireoidismo, é indicada a realização de exames de ultrassonografia ou cintilografia da tireóide.¹⁶

A detecção precoce do HC combinada com a reposição de LevoTiroxina leva a uma normal ou aproximadamente normal evolução cognitiva. Existem evidências de que os hormônios tireoidianos maternos que cruzam a barreira placentária são importantes para o desenvolvimento do cérebro mesmo antes da produção dos hormônios tireoidianos fetais, que começam a ser produzidos na 20ª semana de gestação. Assim, se existe um papel significativo para o hormônio da tireóide no desenvolvimento do cérebro fetal antes de 20 semanas de gestação, é provavelmente de origem materna. Com o nascimento, a contribuição dos hormônios provindos da mãe desaparece entre as 2ª e 3ª semanas de vida. Assim, torna-se essencial a detecção do HC logo após o nascimento, iniciando o tratamento dentro do prazo estipulado. Além disso, é fundamental elevar os níveis de T4 o mais rápido possível, objetivando minimizar o tempo em que o cérebro é exposto ao hipotireoidismo, daí a importância da administração de LevoTiroxina nos portadores de HC.¹⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O referido estudo evidencia a importância de conhecimentos e conceitos básicos relativos, especialmente, ao desenvolvimento e funcionamento da tireóide, fazendo uma associação desse conhecimento a uma das doenças mais frequentes entre os neonatos, o HC. É valorizada ainda a importância da detecção precoce do HC como resultado da má formação da tireóide, com a finalidade de se minimizar possíveis danos (como os neurológicos) nos portadores de HC, através de medidas intervencionistas (por exemplo, através da reposição de LevoTiroxina).

Adicionalmente, a possibilidade do diálogo entre as distintas áreas do saber faz permitir que laços entre as ciências sejam criados, de modo que o processo ensino-aprendizagem, não somente na área de saúde, seja favorecido. Diante do contexto, é válido ressaltar a importância das ciências básicas da saúde (anatomia, fisiologia, embriologia, etc.) para o entendimento, sob a luz da interdisciplinaridade, de conceitos de outras ciências mais complexas, como a patologia, de modo a ficar clara, no presente trabalho, a importância de como o entendimento acerca da embriogênese e fisiologia das glândulas tireóide pode estar relacionado ao desenvolvimento de inúmeras doenças como o HC.

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: ADDRESSING ITS EXPRESSION FROM MORPHOFUNCTIONAL PRINCIPLES

ABSTRACT

This study aimed to associate the embryonic development and physiology of the thyroid gland with the manifestation of congenital hypothyroidism, and thereby, contribute interdisciplinary among basic sciences and advanced medical and health sciences. It is an article of non-systematic review, constructed from the analysis of papers indexed in the database PUBMED, Scielo and CAPES, beyond textbooks of embryology, histology, physiology and endocrinology. The understanding of the formation of the endocrine glands is essential for the understanding of disorders resulting from malformations in these structures. The thyroid gland is the first to develop in the embryo, beginning at 24 days post-fertilization, and the study found that 85% of cases of congenital hypothyroidism are due to changes in this gland embryogenesis. Given the importance of thyroid hormones for the development of some body systems, the congenital hypothyroidism may, for example, lead to neuronal deficits or cardiovascular disease. In addition, highlights the importance of interdisciplinarity in the sciences of health, enhancing the understanding of embryology and physiology of the endocrine glands by students medicine and related areas, as many answers to clinical manifestations can be found in this locus epistemological.

Keywords: Embryonic Development. Endocrine Glands. Congenital Hypothyroidism.

REFERÊNCIAS

1. Greenspan FS, Strewler GJ. *Endocrinologia Básica & Clínica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
2. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ed; 2006.
3. Knobel M, Nogueira CR, Medeiros-Neto G. Genética molecular do hipotireoidismo congênito. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(1): 24-31.
4. Gomes R, Nascimento EF. A produção do conhecimento da saúde pública sobre a relação homem-saúde: uma revisão bibliográfica. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(5): 901-911.
5. Dângelo JG, Fattini CA. *Anatomia humana básica*. São Paulo: Atheneu, 2002.
6. Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
7. Araújo MCK, Silva MHBN, Diniz EMA, Vaz FAC. A tireóide no feto e no recém-nascido: peculiaridades funcionais e principais doenças tireoidianas. *Pediatria (São Paulo)*. 2003;25(1/2):51-60.
8. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
9. Setian N. Hipotireoidismo na criança: diagnóstico e tratamento. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):209-216.
10. Perone D, Teixeira SS, Clara AS, Santos DC, Nogueira CR. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(1): 62-69.
11. Fagmana H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 323(1):35-54.
12. Benevides AM, Lima CHV, Rocha CA, Corrêa ARR, Husny AS, Fernandes Caldato MCF. Perfil epidemiológico de portadores de hipotireoidismo congênito. *Rev. Para Med*. 2006;20(3): 23-26.
13. Pezzuti IL, Lima PP, Dias VMA. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(1): 72-79.
14. Gejão MG, Lamônica DAC. Habilidades do desenvolvimento em crianças com hipotireoidismo congênito: enfoque na comunicação. *Pró-Fono R Atual Cient*. 2008; 20(1): 25-30.
15. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital Hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:17.
16. Dora JM, Maia AL, Krug BC, Amara KM. Hipotireoidismo Congênito. In: Picon PD, Gadelha MIP, Beltrame Alberto, organizadores. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 395-408.
17. LaFranchi SH, Austin J. How Should We Be Treating Children with Congenital Hypothyroidism? *Jpediatr endocrinol metab*. 2007; 20(1): 559-578.