



Hipotireoidismo congênito

Congenital hypothyroidism

Hipotiroidismo congénito

Roger Jacarandá Magesti¹, Camila Alexandre Alves Moura¹, Laura Cristina Marinho Beraldo¹, Leticia Carvalho Nunes¹, Thaís Rodrigues Neves¹, Felipe Santana Vital¹, Débora Furtado Ferreira¹, Luiza Rezende Manna¹, Christian Taylon de Carvalho Paiva¹, Mônica Martinez Segura Teixeira Coelho¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do Hipotireoidismo Congênito (HC). **Revisão bibliográfica:** O hipotireoidismo congênito é o distúrbio endócrino congênito mais frequente. Nesta doença, a função dos hormônios que contém iodo é interrompida devido à produção inadequada de hormônio tireoideano que pode ser resultado de um erro inato do metabolismo da tireoide, defeito na glândula ou deficiência de iodo. Atualmente, é uma das doenças endócrinas mais prevalentes na infância. Acometendo cerca de 1:2.000 a 1:4.000 nascidos vivos. A maioria das crianças com HC nasce com poucos sintomas ou assintomática, sendo diagnosticadas através da triagem neonatal, que foi proposta para permitir um diagnóstico precoce e prevenir o atraso mental, uma das principais complicações do HC. **Considerações finais:** O HC congênito é a causa tratável mais comum de retardo mental. Esta é uma doença que requer rastreamento em todos os nascidos vivos entre o 3º e 5º dia de vida através dos testes de triagem neonatal. O tratamento com Levotiroxina deve ser iniciado até no máximo 14 dias de nascimento e a falha no tratamento impõe muitos custos socioeconômicos aos indivíduos, famílias e sociedade.

Palavras-chave: Hipotireoidismo Congênito, Hipotireoidismo, Crianças.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Congenital Hypothyroidism (CH). **Bibliographic review:** Congenital hypothyroidism is the most common congenital endocrine disorder. In this disease, the function of iodine-containing hormones is disrupted due to inadequate production of thyroid hormone which can be a result of an inborn error of thyroid metabolism, defect in the gland or iodine deficiency. It is currently one of the most prevalent endocrine diseases in childhood. Affecting approximately 1:2,000 to 1:4,000 live births. Most children with CH are born with few symptoms or asymptomatic, being diagnosed through neonatal screening, which was proposed to allow an early diagnosis and prevent mental retardation, one of the main complications of CH. **Final considerations:** Congenital CH is the most common treatable cause of mental retardation. This is a disease that requires screening of all live births between the 3rd and 5th day of life through neonatal screening tests. Treatment with Levothyroxine should be started within a maximum of 14 days of birth and treatment failure imposes many socioeconomic costs on individuals, families and society.

Keywords: Congenital Hypothyroidism, Hypothyroidism, Children.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Hipotiroidismo Congénito (HC). **Revisión bibliográfica:** El hipotiroidismo congénito es el trastorno endocrino congénito más común. En esta enfermedad, la función de las hormonas que contienen yodo se interrumpe debido a la producción inadecuada de hormona tiroidea que puede ser el resultado de un error congénito del metabolismo de la tiroides, un defecto en la glándula o una deficiencia de yodo. Actualmente es una de las enfermedades endocrinas más prevalentes en la infancia. Afecta aproximadamente de 1:2000 a 1:4000 nacidos vivos. La mayoría de los niños con HC nacen con pocos síntomas o asintomáticos, siendo diagnosticados mediante tamizaje neonatal, el cual fue propuesto para permitir un diagnóstico precoz y prevenir el retraso mental, una de las principales complicaciones de la HC. **Consideraciones finales:** La HC congénita es la causa tratable más frecuente de retraso mental. Esta es una enfermedad que requiere tamizaje a todos los nacidos vivos entre el 3er y 5to día de vida a través de pruebas de tamizaje neonatal. El tratamiento con levotiroxina debe iniciarse en un plazo máximo de 14 días desde el nacimiento y el fracaso del tratamiento impone muchos costos socioeconómicos a los individuos, las familias y la sociedad.

Palabras clave: Hipotiroidismo Congénito, Hipotiroidismo, Niños.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma síndrome de deficiência do hormônio tireoidiano em recém-nascidos resultante do desenvolvimento incompleto da tireoide e diminuição da biossíntese do hormônio tireoidiano ou secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH) (TAHAN S, et al., 2018; KOPEL J, 2019).

O HC ocorre em aproximadamente 1:2.000 a 1:4.000 nascidos vivos. A maioria das crianças com hipotireoidismo nasce com poucos ou nenhum sintoma ou sinal e é diagnosticada por meio da triagem neonatal, que foi proposta para permitir um diagnóstico precoce e prevenir o atraso mental (TAHAN S, et al., 2018; YARAHMADI S, et al., 2021).

O HC tem sido relacionado a fatores perinatais maternos, como idade materna avançada e dificuldades gestacionais, e fatores neonatais-perinatais, como sexo feminino, parto prematuro, baixo peso ao nascer, parto pós-maturo, outras anormalidades de nascimento e nascimentos múltiplos (UTHAYASEELAN K, et al., 2022).

É a causa evitável e tratável mais comum de retardo mental, e seu diagnóstico tardio pode levar aos desfechos mais graves, especialmente o retardo mental. Com base na natureza da doença, o HC é considerado uma das doenças-alvo, que requer rastreamento em todo o mundo. A falha no tratamento do HC impõe muitos custos econômicos aos indivíduos, famílias e sociedade. No entanto, com diagnóstico imediato, as intervenções de tratamento são diretas, baratas e eficazes na prevenção de complicações e consequências causadas pela doença (GALERA RML, et al., 2021; YARAHMADI S, et al., 2020).

Nesse sentido, a fim de reduzir as graves complicações do hipotireoidismo congênito é essencial o estudo a cerca do tema o que pode propiciar adequado diagnóstico e manejo eficaz do distúrbio. O objetivo do estudo foi analisar as características do Hipotireoidismo congênito.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

O hipotireoidismo congênito é o distúrbio endócrino congênito mais frequente. Nesta doença, a função dos hormônios que contém iodo é interrompida devido à produção inadequada de hormônio tireoidiano que pode ser resultado de um erro inato do metabolismo da tireoide, defeito na glândula ou deficiência de iodo (YARAHMADI S, et al., 2021).

O HC é definido como uma condição de deficiência de hormônio tireoidiano (HT), tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) presente ao nascimento, que causa processos metabólicos geralmente reduzidos. Esses

hormônios são vitais para o crescimento, maturação e organogênese do sistema nervoso central (SNC), e deles depende o desenvolvimento adequado para o período crítico entre a vida fetal e os 2 anos de idade. A ausência de hormônios causa comprometimento de diferentes áreas do cérebro, afetando o córtex parietal posterior, responsável pela percepção espacial; os lobos temporais inferiores, responsáveis pela identificação de objetos; o núcleo caudado, associado à atenção; o hipocampo, associado à memória. Também houve relatos de deficiência auditiva. Além disso, ainda pode haver deficiências nas áreas perceptiva, cognitiva, linguística, social e de autocuidado, bem como prejuízos nas aquisições de linguagem, fala, compreensão, entre outros (CHRISTENSEN-ADAD FC, et al., 2017; FREZZATO RC, et al., 2017).

O HC é uma das principais causas de deficiência intelectual evitável com diagnóstico precoce e tratamento adequado. Atualmente, é uma das doenças endócrinas mais prevalentes na infância. Este afeta um em cada 2.000 a 4.000 recém-nascidos. No Brasil, a prevalência varia entre 1:2.595 a 1:4.795 nascidos vivos. De acordo com um estudo, um em 2.000 bebês hispânicos, um em 4.000 bebês brancos e um em 32.000 bebês afro-americanos foram afetados. O HC é comum em gêmeos, e quase todos os exames de rastreamento relatam que as mulheres têm uma taxa maior de hipotireoidismo do que os homens, aproximando-se de uma proporção de 2:1 mulher/homem (BRITO LNS, et al., 2021; UTHAYASEELAN K, et al., 2022; CHRISTENSEN-ADAD FC, et al., 2017; BRAGA H, et al., 2021).

O HC é categorizado em formas transitórias e permanentes. O HC transitório refere-se à deficiência temporária de HT detectada no nascimento, mas resolvida nos primeiros meses ou anos de vida, e o HC permanente é uma deficiência de HT que requer tratamento vitalício (UTHAYASEELAN K, et al., 2022).

Etiologia

A etiologia do hipotireoidismo congênito é multifatorial, sendo que 95% dos casos se deve ao hipotireoidismo primário (alteração das glândulas tiroides) e mais raro de origem central. O HC primário pode ser causado por um defeito no desenvolvimento da glândula tireoide (disgenesia tireoidiana) ou um defeito na biossíntese do hormônio tireoideano (desormonogênese). A maioria dos casos de HC é decorrente de disgenesia tireoidiana (80%), que engloba uma variedade de defeitos, incluindo agenesia ou atireose, ectópica ou glândula hipoplásica.

A disgenesia tireoidiana é quase sempre esporádica ou não hereditária, embora, em 2-5% dos casos, possam ser encontradas mutações nos genes responsáveis pelo desenvolvimento da glândula tireoide (receptor de TSH ou fatores de transcrição PAX8, NKX2-1 ou FOXE1).

A desormonogênese corresponde a 10% dos casos é, no geral, autossômica recessiva, e de forma rara autossômica dominante ou esporádica, sendo normalmente ocasionada por defeito da organificação, resultado de mutações do gene da peroxidase (SÁNCHEZ AR, et al., 2019; SOUZA AS, et al., 2018).

Fatores de risco

Idade materna, gravidez complicada com doença da tireoide, diabetes gestacional, ansiedade durante a gravidez, uso de drogas durante a gravidez, exposição à radiação durante a gravidez, história familiar de doença da tireoide, baixo peso ao nascer, macrossomia, bebês prematuros, nascimentos pós-termo, gêmeos e nascimentos múltiplos e defeitos congênitos são fatores de alto risco para HC (KOPEL J, 2019; ZHANG J e LI Y, 2021; GALERA RML, et al., 2021).

A idade materna avançada é um fator de risco para HC neonatal, pois à medida que a idade materna aumenta, a função do corpo diminui, o que afeta a qualidade dos óvulos e o ambiente intrauterino, podendo causar displasia da glândula tireoide durante o período embrionário e aumentar o risco de HC. Grávidas que tomam medicamentos com hormônio antitireoideano, dopamina e glicocorticoides correm o risco de disfunção da tireoide fetal, e é recomendado usá-los com cautela (ZHANG J e LI Y, 2021; ANDRADE CLO, et al., 2019).

Estudos demonstraram que baixo peso ao nascer, macrossomia, prematuros e recém-nascidos pós-termo aumentaram o risco de HC, e os resultados foram consistentes com os anteriores relatórios. Devido à restrição do crescimento intra-uterino e à imaturidade da glândula tireoide, bebês com baixo peso ao nascer e prematuros inibem a função do sistema hipotálamo-hipófise-tireoide, que afetará a função normal da glândula

tireóide. Evidências de diferentes programas de triagem indicaram que a taxa de HC foi maior em recém-nascidos pré-termo e com baixo peso ao nascer (BPN) do que em recém-nascidos normais devido ao desenvolvimento insuficiente do eixo hipotálamo-hipófise. A prevalência desta condição em recém-nascidos de muito baixo peso com peso ao nascer inferior a 1.500 g foi medida aproximadamente como 1 em 400 casos, o que é significativamente maior do que sua prevalência em bebês nascidos a termo (1 em 4.000 casos) (ZHANG J e LI Y, 2021; HASHEMIPOUR M, et al., 2018).

A macrossomia se deve principalmente a distúrbios do metabolismo da glicose materna, o que aumenta o risco de disfunção tireoidiana neonatal, e o HC em lactentes pós-termo está relacionado ao envelhecimento placentário e hipofunção de certos órgãos (ZHANG J e LI Y, 2021).

Quadro clínico

As manifestações clínicas do HC costumam ser sutis e, na maioria dos casos, não estão presentes ao nascimento. Os sintomas clínicos são inespecíficos, progredindo em relação direta com o tempo transcorrido e a intensidade do hipotireoidismo. No primeiro mês de vida, etapa em que se deve iniciar o tratamento, apenas 5% das crianças afetadas seriam clinicamente diagnosticáveis. No período neonatal, metade das crianças comporta-se normalmente, e apenas algumas apresentam alguns sintomas inespecíficos, mas o diagnóstico é facilmente retardado pelas manifestações clínicas; portanto, o diagnóstico precoce deve contar com exame auxiliar laboratorial para evitar sequelas graves (SHEN L e DING J, 2022; SÁNCHEZ AR, et al., 2019; YARAHMADI S, et al., 2021).

Na maioria dos casos, os sintomas clínicos de HC não aparecem até os 3 meses de idade devido à presença de hormônios tireoidianos maternos e tecido tireoidiano recém-nascido parcialmente desenvolvido. Aumento do sono e diminuição da atividade, dificuldade de alimentação, constipação e icterícia prolongada são sintomas comuns de crianças com HC. Além disso, recém-nascidos com HC apresentam fácies mixedematosa, espaçamento amplo entre os olhos, lábios grossos e uma língua grande e grossa que frequentemente se projeta para fora da boca, sucção débil, fontanela anterior ampla e fontanela posterior aberta, abdome distendido com hérnia umbilical e hipotonia (YARAHMADI S, et al., 2021; KOPEL J, 2019; SHEN L e DING J, 2022).

Os sinais clínicos do hipotireoidismo incluem pele seca, perda de cabelo, comprometimento da função renal, constipação, problemas neurológicos (atraso no desenvolvimento), deficiência intelectual e até sintomas psiquiátricos e da função cardiovascular. Durante a infância e a adolescência, o comprometimento do crescimento e até mesmo a interrupção do crescimento, bem como o excesso de peso, também são sequelas frequentes e devastadoras da disfunção tireoidiana (SHEN L e DING J, 2022; KIESS W, et al., 2018; BRAGA H, et al., 2021).

Cerca de 10% dos pacientes com HC demonstram anomalias congênitas associadas, enquanto na população geral estas correspondem a 3% dos nascidos vivos. As anomalias cardíacas (estenose pulmonar e defeitos do septo atrial ou ventricular) são as mais comuns de serem observadas, seguidas de malformações do aparelho digestivo, trissomias cromossômicas, malformação do trato urogenital e do sistema nervoso central. Distúrbios de desenvolvimento e crescimento são quase o dobro em pacientes com HC em comparação com indivíduos normais. Esse alto risco de problemas de desenvolvimento prejudica significativamente a atividade regular e o padrão de vida dos pacientes acometidos (UTHAYASEELAN K, et al., 2022; KIESS W, et al., 2018). Uma pesquisa relacionada mostrou que se crianças com HC são detectadas dentro de 2 meses da doença e recebem tratamento eficaz, mais de 80% delas podem atingir o nível de crianças normais da mesma idade em termos de desenvolvimento mental, e a probabilidade de mau prognóstico aumenta à medida que aumenta o tempo de detecção e tratamento da doença (SHEN L e DING J, 2022).

Rastreamento e diagnóstico

A triagem neonatal é um método importante para detecção precoce e tratamento de malformações congênitas, tendo papel fundamental na melhoria da saúde infantil. Muitos países consideram os programas de triagem neonatal uma parte importante dos cuidados de saúde pública nacional, e a triagem para certas

doenças é amplamente difundida (ZHANG Y, et al., 2020). A maioria das crianças com hipotireoidismo congênito não apresenta manifestações clínicas no período neonatal, sendo recomendado o rastreamento de todos os recém-nascidos (HUANG R, et al., 2021; LAU CS, et al., 2020).

A triagem neonatal para HC é realizada em todo o mundo desde a década de 1970 e tem demonstrado sua utilidade na detecção dessa doença. No entanto, a triagem neonatal para HC é realizado em apenas um terço de todos os recém-nascidos em todo o mundo, resultando em \$ 40 bilhões anualmente para casos de HC não tratados. Portanto, a triagem neonatal para HC continua sendo uma crise de saúde pública que exige um reexame das políticas globais de saúde (YARAHMADI S, et al., 2021; ZHANG Y, et al., 2020; KOPEL J, 2019).

Os bebês identificados no primeiro mês têm o melhor prognóstico para o desenvolvimento mental ideal. O teste mais sensível para detecção de HC primário é a dosagem de tireotropina (TSH), enquanto a dosagem de tiroxina total ou livre (T4) ao TSH, serve para triagem de HC central. O hipotireoidismo central (secundário ou terciário) não é detectado nos programas que analisam apenas TSH (TROTSENBURG PV, et al., 2021; YARAHMADI S, et al., 2021; SÁNCHEZ AR, et al., 2019).

No Brasil, o teste do pezinho objetiva identificar alterações no metabolismo que inicialmente podem não apresentar nenhuma sintomatologia. Neste teste doenças como: hipotireoidismo congênito, hiperplasia adrenal congênita (HAC), fenilcetonúria (PKU), fibrose cística (FC), hemoglobinopatias (Hb), deficiência da biotinidase (DB), entre outras podem ser identificadas. O exame é realizado por meio de uma punção no calcanhar da criança, podendo ser feito ainda na maternidade depois das suas primeiras 48 horas de vida. O período recomendado para coleta de amostra de sangue é entre o 3º e 5º dia de vida, quando já ocorreu a diminuição do pico de elevação fisiológica do TSH (SARMENTO OJJ, et al., 2022; BRITO LNS, et al., 2021). Suspeita-se de HC quando TSH é maior que 5miu/l com amostra de calcanhar de neonato entre 3-7 dias de nascimento, confirmado por amostra de TSH maior que 10 miu/l e T4 abaixo de 6,5µg/dl (BRAGA H, et al., 2021; EHSANI R, et al., 2021).

Alguns grupos de crianças podem ter um resultado de triagem neonatal falso-negativo ou ter alto risco de HC leve não detectado pela triagem neonatal, por exemplo, bebês prematuros, com baixo peso ao nascer e doentes; para esses grupos, pode ser considerada uma estratégia pós- triagem, incluindo a coleta de uma segunda amostra entre 10 e 14 dias de idade. Em pacientes com síndrome de Down, recomenda-se dosar o TSH no final do período neonatal. A triagem inicial em um gêmeo afetado pode ser normal; uma segunda triagem em gêmeos do mesmo sexo deve ser considerada. O irmão não afetado de gêmeos deve ser acompanhado para possível elevação do TSH mais tarde na vida (TROTSENBURG PV, et al., 2021).

Uma vez que o HC é confirmado, exames laboratoriais adicionais, como captação e varredura de radionuclídeos da tireoide, ultrassonografia da tireoide ou tireoglobulina sérica, são usados para identificar a etiologia e o curso de tratamento para HC em recém-nascidos (KOPEL J, 2019; CHAMMAS MC, 2021; MINAMITANI K, 2021).

Tratamento

A idade ideal para iniciar a terapêutica deve ser no máximo até 14 dias, pois após essa idade, nos casos de HC por atireose e disormonogênese, já poderá ocorrer algum dano cerebral. O tratamento é feito com a Levotiroxina (LT₄) (KOPEL J, 2019). O tratamento deve ser iniciado prontamente com acompanhamento cuidadoso para determinar a dosagem apropriada. Muitas diretrizes para o tratamento de HC sugerem uma dose inicial de LT₄ mais alta (geralmente pelo menos 10-15 µg/kg/dia) do que os 5-10 µg/kg/dia anteriormente recomendados, a fim de normalizar a tireoide de forma mais rápida (idealmente nos primeiros 14 dias de tratamento) e alcançam melhores pontuações de quociente de desenvolvimento. Vários estudos sobre os resultados neurológicos de pacientes com HC confirmam que uma rápida normalização da função tireoidiana pode reduzir a incidência de comprometimento neurológico (STAGI S, et al., 2022).

No entanto, um estudo observou, pela primeira vez, que crianças tratadas com altas doses de LT₄ eram mais propensas a apresentar hiperatividade, agressividade e delinquência. Outros dados também revelaram que altos níveis séricos de T₄ podem estar associados a atenção reduzida em crianças em idade escolar e

que pode existir uma relação entre transtorno de déficit de atenção e hiperatividade permanente (TDAH) e tratamento excessivo nos primeiros anos de vida. Esses dados mostram que o tratamento excessivo de HC pode ser perigoso e enfatizam a importância de um acompanhamento preciso para monitorar a dosagem de T₄ (STAGI S, et al., 2022; EBRAHIMPOUR H, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hipotireoidismo congênito é a causa tratável mais comum de retardo mental. Nesse sentido, esta é uma doença que requer rastreamento em todos os nascidos vivos entre o 3º e 5º dia de vida através dos testes de triagem neonatal. Na maioria dos casos, os sintomas clínicos de HC não aparecem até os 3 meses de idade o que impede que os critérios clínicos sejam utilizados como diagnóstico no início da vida, além de propiciar graves sequelas em decorrência do diagnóstico e terapêutica tardia. O tratamento com Levotiroxina deve ser iniciado até no máximo 14 dias de nascimento e a falha no tratamento impõe muitos custos socioeconômicos aos indivíduos, famílias e sociedade.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE CLO, et al. Congenital hypothyroidism as a risk factor for central hearing process disorders. *Rev Paul Pediatr*, 2019; 37(1): 82-89.
2. BRAGA H, et al. Congenital hypothyroidism as a risk factor for hearing and parents' knowledge about its impact on hearing. *J Otol*, 2021; 16(2): 71-79.
3. BRITO LNS, et al. Adhesion to treatment by children with congenital hypothyroidism: knowledge of caregivers in bahia state, brazil. *Revista Paulista de Pediatria*, 2021; 39: e2020074.
4. CHAMMAS MC. Determination of thyroid volume by ultrasound: a valuable tool for the investigation of congenital hypothyroidism. *Radiol Bras*, 2021; 54(3): VII.
5. CHRISTENSEN-ADAD FC, et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10µIU/mL have congenital hypothyroidism. *J Pediatr (Rio J)*, 2017; 93(6): 649-654.
6. EBRAHIMPOUR H, et al. Implementing the six sigma model on the treatment of congenital hypothyroidism: An analytical hierarchy process. *Med J Islam Repub Iran*, 2021; 35: 121.
7. EHSANI R, et al. Evaluation of the developmental outcome in children with congenital hypothyroidism. *Caspian J Intern Med*, 2021; 12(3): 315-322.
8. FREZZATO RC, et al. Fine motor skills and expressive language: a study with children with congenital hypothyroidism. *Codas*, 2017; 29(1): e20160064.
9. GALERA RML, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Rev Esp Salud Publica*, 2021; 95: e202101010.
10. HASHEMIPOUR M, et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*, 2018; 59(1): 3-14.
11. HUANG R, et al. An interpretation of "congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology". *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2021; 23(11): 1075-1079.
12. KIESS W, et al. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018; 31(6): 595-596.
13. KOPEL J. A global perspective on newborn congenital hypothyroidism screening. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2019; 33(1): 137-139.
14. LAU CS, et al. Screening for Congenital Hypothyroidism. *Ann Acad Med Singap*, 2020; 49(12): 934-936.
15. MINAMITANI K. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Japan. *Int J Neonatal Screen*, 2021; 7(3): 34.
16. SÁNCHEZ AR, et al. Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screenin]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2019; 90(4): 1-8.
17. SARMENTO OJJ, et al. Teste de triagem neonatal: o diagnóstico precoce de doenças metabólicas e genéticas. *Rease*, 2022; 8(5): 1649-60.
18. SHEN L, DING J. Serological Characteristics, Etiological Analysis, and Treatment Prognosis of Children with Congenital Hypothyroidism. *Emerg Med Int*, 2022; 2022: 8005848.
19. SOUZA AS, et al. Etiologia do hipotireoidismo congênito e sua distribuição nas macrorregiões do estado de minas gerais. *Revista Interdisciplinar Ciências Médicas*, 2018; 2(2): 22-28.

20. STAGI S, et al. An Overview on Different L-Thyroxine (L-T₄) Formulations and Factors Potentially Influencing the Treatment of Congenital Hypothyroidism During the First 3 Years of Life. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 859487.
21. TAHAN S, et al. Untreated Congenital Hypothyroidism Mimicking Hirschsprung Disease: A Puzzling Case in a One-Year-Old Child. *Case Rep Pediatr*, 2018; 2018: 9209873.
22. TROTSENBURG PV, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*, 2021; 31(3): 387-419.
23. UTHAYASEELAN K, et al. Congenital Anomalies in Infant With Congenital Hypothyroidism: A Review of Pathogenesis, Diagnostic Options, and Management Protocols. *Cureus*, 2022; 14(5): e24669.
24. YARAHMADI S, et al. Familial-Related Risks for Congenital Hypothyroidism in Iranian Newborns: A Population-Based Case-Control Study. *Int J Endocrinol Metab*, 2021; 19(1): e104889.
25. YARAHMADI S, et al. A Success Story: Review of the Implementation and Achievements of the National Newborn Screening Program for Congenital Hypothyroidism in Iran. *Int J Endocrinol Metab*, 2020; 18(2): e99099.
26. ZHANG J e LI Y. Risk factors for neonatal congenital hypothyroidism: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2021; 23(5): 505-512.
27. ZHANG Y, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: A 13-year observational study. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2020; 93(1): 50-52.