

SUZANA NESI FRANÇA

**ANÁLISE CLÍNICO-LABORATORIAL DOS PACIENTES COM
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO DIAGNOSTICADO PELO
PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL
NO ESTADO DO PARANÁ**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Romolo Sandrini Neto

CURITIBA

1997

*Aos meus pais, Hercilio e Otilia,
exemplos de vida e determinação.
Ao Edgard, pelo amor sincero e paciente.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Romolo Sandrini Neto, pelos ensinamentos que me permitiram realizar este trabalho e pela orientação minuciosa em todas as etapas do estudo.

Ao Professor Luiz de Lacerda Filho, pela dedicação ao ensino da Endocrinologia e pelas importantes sugestões para este trabalho.

Ao Professor Isac Bruck, pelo auxílio na avaliação do desenvolvimento psicomotor dos pacientes.

Ao Dr. Ehrenfried O. Wittig, pela confiança depositada e pelo trabalho na Fundação Ecumênica de Proteção o Excepcional, sem o qual este estudo não poderia ter sido realizado.

Ao Professor Izrail Cat, pelos ensinamentos em Pediatria e por nos ter ajudado a atingir esta meta.

Ao Professor Mitsuru Miyake, Chefe do Departamento de Pediatria e aos Professores do Departamento de Pediatria, pela contribuição na formação profissional.

À Professora Martha Garcia Sanchez, pelos ensinamentos em Metodologia Científica e pelo incentivo constante.

Ao Professor Luiz Gonzaga Caleffe, pela preciosa orientação na realização da análise estatística.

À Assistente Social Francisca de Lara, pela amizade e apoio, sem cuja ajuda na orientação das famílias este trabalho não seria possível.

À Antônia Schwinden, pela revisão cuidadosa do texto e pelas importantes sugestões.

À Laura Zocolotti, pela editoração do trabalho.

Ao Dr. Rui Maciel e ao Laboratório Fleury, pela gentileza de realizar as dosagens de T_4 e TSH na última fase do estudo.

Aos funcionários da Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da UFPR, pela realização das dosagens hormonais e cintilografias de tireóide.

À Dra. Mousseline T. Domingues, e a todos os funcionários do Laboratório da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, pelo excelente trabalho que desenvolvem.

À Dra. Dolores Del Carmen Tamus Bustello Saab, pela avaliação das radiografias dos pacientes.

À Anita Kochla dos Santos, pela amizade e pelos ensinamentos em informática.

À psicóloga Maria Joana Maeder, pelo auxílio na tradução e compreensão do Teste CAT/CLAMS.

Ao Professor Arnold J. Capute, do Instituto Kennedy Krieger, pelo incentivo à aplicação do teste.

À Secretaria Municipal da Criança, aos funcionários das Creches da Prefeitura Municipal de Curitiba e da Creche dos Funcionários dos Hospital de Clínicas, ao Ambulatório de Puericultura do Hospital de Clínicas, pela possibilidade de avaliação do desenvolvimento psicomotor das crianças que fizeram parte do grupo controle.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria, pela atenção e colaboração.

Aos colegas de mestrado, pela amizade e companheirismo.

Aos colegas da Endocrinologia Pediátrica, Dra. Carla Demeterco, Dra. Claudete C. Silva, Dr. Fabiano Sandrini, Dra. Gabriela C. Kraemer, Dr. Genoir Simoni, Dra. Jandyra Kondera, Dra. Julienne A. R. Carvalho, Dr. Mauro Scharf Pinto, Dra. Patrícia H. Gallego, Dra. Rosana Marques, Dra. Rose Marie Müller e à secretária Vera Dias, pela imensa contribuição na realização deste estudo e pelo agradável convívio.

À Dra. Mariangela Sampaio, pela amizade e incentivo.

Às irmãs Ivonete, Ivone, Inês, Izaira, Miriam, e demais familiares, pelo carinho e compreensão.

A todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo.

Às crianças e suas famílias.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ANEXOS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 HISTÓRICO DO HIPOTIREOIDISMO.....	3
2.2 HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DOS PROGRAMAS DE RASTREAMENTO NEONATAL.....	4
2.3 FISILOGIA TIREOIDIANA.....	6
2.3.1 Função Tireoidiana na Gravidez.....	6
2.3.2 Função Tireoidiana Fetal.....	7
2.3.3 Função Tireoidiana no Período Neonatal.....	9
2.3.4 Fisiologia Tireoidiana.....	10
2.3.5 Relações entre a Glândula Tireóide e o Sistema Nervoso Central.....	13
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	14
2.5 ETIOLOGIA DAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS NO PERÍODO NEONATAL.....	16
2.5.1 Disgenesias Tireoidianas.....	17
2.5.2 Disormonogênese Tireoidiana.....	17
2.5.3 Hipotireoidismo Hipotalâmico-Hipofisário.....	20
2.5.4 Resistência ao Hormônio Tireoidiano.....	21
2.5.5 Hipotireoidismo Congênito Transitório (HCT).....	21
2.6 INVESTIGAÇÃO FRENTE A UMA CRIANÇA COM TESTES DE RASTREAMENTO ANORMAIS.....	25
2.7 TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	29
2.8 RESULTADOS DE AVALIAÇÕES PSICOMÉTRICAS EM PACIENTES COM HC.....	31

2.9	TESTE CAT (<i>CLINICAL ADAPTATIVE TEST</i>)/CLAMS (<i>CLINICAL LINGUISTIC AUDITORY AND MILESTONES SCALES</i>).....	32
3	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	36
3.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO	36
3.2	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO.....	36
3.3	METODOLOGIA DO RASTREAMENTO.....	36
3.3.1	Coleta e Envio do Material	37
3.3.2	Realização dos Exames.....	37
3.3.3	Interpretação dos Resultados	37
3.3.4	Convocação e Encaminhamento.....	38
3.4	CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA E ACOMPANHAMENTO.....	38
3.4.1	Confirmação Diagnóstica	38
3.4.2	Acompanhamento	39
3.5	MÉTODOS LABORATORIAIS	39
3.6	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	40
3.7	AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR.....	41
3.7.1	CrITÉrios de Exclusão	41
3.7.2	Grupo Controle	41
3.8	TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	42
4	RESULTADOS	44
4.1	RESULTADOS DO PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ.....	44
4.1.1	Abrangência e Evolução do Programa.....	44
4.1.2	Dados do Rastreamento Neonatal da População Atendida.....	45
4.1.3	Procedência dos Pacientes Detectados	45
4.2	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DOS PACIENTES AVALIADOS	45
4.2.1	Composição Familiar	45
4.2.2	Escolaridade dos Pais.....	46
4.2.3	Renda Familiar.....	46
4.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO	47
4.3.1	Características Gerais.....	47
4.3.2	Manifestações Clínicas.....	50
4.3.3	Presença de Anomalias Congênitas Associadas	51
4.3.4	Antecedentes Gestacionais	51

4.3.5 Antecedentes Perinatais	52
4.3.6 História Familiar:	52
4.3.7 Dados Laboratoriais:.....	52
4.4 TRATAMENTO	54
4.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	54
4.5.1 Resposta ao Tratamento	54
4.5.2 Adesão ao Tratamento	55
4.5.3 Evolução dos Dados Laboratoriais.....	56
4.5.4 Dose de <i>l</i> -T ₄	61
4.6 ÚLTIMA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES	61
4.6.1 Acompanhamento Ambulatorial dos Pacientes	61
4.6.2 Características Clínicas	62
4.6.3 Avaliação do Tratamento	63
4.6.5 Confirmação Diagnóstica	66
4.7 EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	67
4.8 DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR.....	68
4.8.1 Características dos Pacientes e do Grupo Controle.....	68
4.8.2 Resultados dos Teste nos Pacientes e no Grupo Controle.....	69
4.8.2 Resultados dos Testes nos Pacientes com HCC segundo a Escolaridade Materna e Renda Familiar Per Capita	70
4.8.4 Resultados dos Testes nos Pacientes com HCC conforme as Características Clínico-laboratoriais Iniciais	73
4.8.5 Resultados dos Testes nos Pacientes com HCC conforme a Evolução Clínica e Laboratorial	74
4.8.6 Resultados dos Testes na Avaliação do Desenvolvimento Psicomotor dos Pacientes com HCC, segundo as Características Clínicas e Laboratoriais na Última Avaliação.....	75
4.9 EVOLUÇÃO DO PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ	76
4.9.1 Metodologia do Rastreamento	76
4.9.2 Abrangência do Programa e Prevalência do Hipotireoidismo Congênito	77
4.9.3 Pacientes Detectados em Cada Ano e Diagnóstico Atual.....	77
4.9.4 Idade na Primeira Consulta em Cada Ano	78
5 DISCUSSÃO	79

5.1 PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ.....	79
5.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DOS PACIENTES AVALIADOS	81
5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO - LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO	82
5.3.1 Características Clínicas	82
5.3.2 Características Laboratoriais.....	84
5.4 TRATAMENTO INICIAL.....	85
5.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	86
5.6 ÚLTIMA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES.....	88
5.7 AVALIAÇÃO CINTILOGRÁFICA	93
5.8 EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA	93
5.9 DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR.....	94
5.10 EVOLUÇÃO DO PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL.....	99
6 CONCLUSÕES	100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	139

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	-	ADENOSINA MONOFOSFATO
CAT	-	CLINICAL ADAPTATIVE TEST
CLAMS	-	CLINICAL LINGUISTIC AND AUDITORY MILESTONES
DIT	-	DIIODOTIRONINA
DP	-	DESVIO PADRÃO
FEPE	-	FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL
HC	-	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
HCC	-	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO CONFIRMADO
HCT	-	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO TRANSITÓRIO
HLA	-	HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS
IBGE	-	INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA
IC	-	IDADE CRONOLÓGICA
IO	-	IDADE ÓSSEA
<i>l</i> -T ₄	-	LEVO-TIROXINA
MIT	-	MONOIODOTIRONINA
NCHS	-	NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS
PVPI	-	POLIVINILPIRROLIDONA - IODO
Q.D.	-	QUOCIENTE DE DESENVOLVIMENTO
Q.I.	-	QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA
<i>r</i>	-	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON
RNA	-	RIBONUCLEIC ACID
SNC	-	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
T ₃	-	TRIIODOTIRONINA
T ₄	-	TIROXINA
TBG	-	THYROXINE BINDING GLOBULIN
TG	-	TIREOGLOBULINA
TR	-	THYROID RECEPTOR
TRH	-	THYROID RELEASING HORMONE
TSH	-	THYROID STIMULANT HORMONE
UFPR	-	UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LISTA DE TABELAS

1	NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS E DE EXAMES REALIZADOS NO ESTADO, PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO AVALIADA, CASOS DETECTADOS E ATENDIDOS E PREVALÊNCIA-1990-95.....	44
2	IDADE DOS PACIENTES NA COLETA DA AMOSTRA DE SANGUE PARA O EXAME E IDADE EM QUE A FAMÍLIA RECEBEU A PRIMEIRA CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA MÉDICA OU PARA COLHER NOVA AMOSTRA DE SANGUE.....	45
3	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A ESCOLARIDADE PATERNA E MATERNA.....	46
4	RENDA FAMILIAR MENSAL PER CAPITA.....	46
5	RENDA FAMILIAR PER CAPITA, SEGUNDO A ESCOLARIDADE PATERNA.....	47
6	RENDA FAMILIAR PER CAPITA, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	47
7	DIAGNÓSTICO INICIAL DOS PACIENTES.....	47
8	IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA.....	48
9	IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA EM CADA ANO-1991-95.....	48
10	IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	49
11	IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	49
12	FREQÜÊNCIA DOS PACIENTES POR SEXO.....	49
13	PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA PRIMEIRA CONSULTA EM UMA AVALIAÇÃO DIRIGIDA.....	50
14	SUSPEITA CLÍNICA DE HIPOTIREOIDISMO ANTES DO DIAGNÓSTICO PELO TESTE DE RASTREAMENTO EM PACIENTES COM CONSULTA MÉDICA PRÉVIA.....	50
15	SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS PRESENTES NA PRIMEIRA CONSULTA.....	51
16	NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS DE HIPOTIREOIDISMO POR PACIENTE.....	51
17	HISTÓRIA DE INGESTÃO DE MEDICAMENTO CONTENDO IODO DURANTE A GESTAÇÃO.....	52
18	IDADE GESTACIONAL RELATADA.....	52
19	VALORES DE TSH (μ U/mL) NO TESTE DE RASTREAMENTO.....	52
20	VALORES DE TSH (μ U/mL) NA AVALIAÇÃO SÉRICA NA PRIMEIRA CONSULTA.....	53
21	VALORES DE T ₃ (ng/dL) NA AVALIAÇÃO SÉRICA NA PRIMEIRA CONSULTA.....	53
22	VALORES DE T ₄ (μ g/dL) NA AVALIAÇÃO SÉRICA NA PRIMEIRA CONSULTA.....	53
23	DOSE INICIAL DE l-T ₄ (μ g/Kg).....	54

24	TEMPO PARA O DESAPARECIMENTO DE SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO.....	55
25	TEMPO DE NORMALIZAÇÃO DO T ₄ (T ₄ ≥ 10 µg/dL) E DO TSH (TSH < 10 µU/mL).....	55
26	PACIENTES QUE INTERROMPERAM O TRATAMENTO ESPONTANEAMENTE POR MAIS DE 2 SEMANAS.....	55
27	RELATO DE INTERRUÇÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	56
28	RELATO DE INTERRUÇÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	56
29	VALORES DE TSH (EM µU/mL) NAS VÁRIAS IDADES.....	57
30	VALORES DE T ₃ (EM ng/dL) NAS VÁRIAS IDADES.....	57
31	VALORES DE T ₄ (EM µg/dL) NAS VÁRIAS IDADES.....	57
32	PACIENTES QUE APRESENTARAM, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, TSH > 10 µU/mL OU T ₄ < 10 µg/dL.....	58
33	OCORRÊNCIA DE TSH > 10 µU/mL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	58
34	OCORRÊNCIA DE TSH > 10 µU/mL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	58
35	OCORRÊNCIA DE TSH >10 µU/mL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, EM PACIENTES QUE RELATARAM OU NÃO INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO POR PERÍODO MAIOR OU IGUAL A 2 SEMANAS.....	59
36	OCORRÊNCIA DE T ₄ < 10 µg/dL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	59
37	OCORRÊNCIA DE T ₄ < 10 µg/dL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	60
38	OCORRÊNCIA DE T ₄ < 10 µg/dL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, EM PACIENTES QUE RELATARAM OU NÃO INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO POR PERÍODO MAIOR OU IGUAL A 2 SEMANAS.....	60
39	PACIENTES QUE APRESENTARAM, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, TSH < 0,4 µU/mL OU T ₄ > 16 µg/dL.....	60
40	DOSE PRESCRITA DE l-T ₄ (EM µg/kg) NAS DIFERENTES IDADES.....	61
41	ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL DOS PACIENTES.....	61
42	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE FORAM PERDIDOS PARA ACOMPANHAMENTO.....	62
43	IDADE DOS PACIENTES NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	62
44	RELATO DE USO IRREGULAR DA MEDICAÇÃO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	63
45	RELATO DE USO IRREGULAR DA MEDICAÇÃO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	63

46	VALORES DE TSH (μ U/mL) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	64
47	NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES DE TSH (μ U/mL) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	64
48	VALORES DE T ₃ (ng/dL) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	65
49	NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES DE T ₃ (ng/dL) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	65
50	VALORES DE T ₄ (μ g/dL) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	65
51	NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES DE T ₄ (μ g/dL) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	66
52	NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES HEMATIMÉTRICOS (HEMOGLOBINA E VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	66
53	RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE.....	67
54	PESO DE NASCIMENTO E ESCORE Z (DESVIO PADRÃO).....	67
55	TALHE DE NASCIMENTO E ESCORE Z.....	67
56	ESCORE Z DO PESO E DA ESTATURA NA PRIMEIRA CONSULTA.....	68
57	ESCORE Z DO PESO E DA ESTATURA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	68
58	IDADE CRONOLÓGICA (IC) E IDADE ÓSSEA (IO) DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONFIRMADO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	68
59	IDADE DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE NA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR.....	69
60	Q.D. CAT (HABILIDADES MOTORAS) DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE.....	69
61	Q.D. CLAMS (HABILIDADES DE LINGUAGEM) DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE.....	70
62	Q.D. CAT/CLAMS (ESCORE COMBINADO) DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE.....	70
63	Q.D. CAT DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	71
64	Q.D. CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	71
65	Q.D. CAT/CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA.....	71
66	Q.D. CAT DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	72
67	Q.D. CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	72
68	Q.D. CAT/CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA.....	72
69	VALORES DOS ESCORES DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR NOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA.....	73

70	VALORES DOS ESCORES DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR NOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO OS VALORES INICIAIS DE T ₄ (EM µg/dL).....	73
71	Q.D. CAT DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RELATO DE INTERRUPTÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS.....	74
72	Q.D. CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RELATO DE INTERRUPTÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS	74
73	Q.D. CAT/CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RELATO DE INTERRUPTÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS	74
74	VALORES DOS ESCORES DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPOTIREOIDISMO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO	75
75	VALORES DOS ESCORES DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPERTIREOIDISMO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO	75
76	VALORES DOS ESCORES DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RESULTADO DA CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO	76
77	NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS E DE EXAMES REALIZADOS NO ESTADO, PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO AVALIADA, CASOS DETECTADOS E ATENDIDOS E PREVALÊNCIA-1990-96.....	77
78	ESTADO ATUAL E DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES ATENDIDOS EM CADA ANO-1991-96.....	78
79	IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA EM CADA ANO-1991-96	78

LISTA DE ANEXOS

1	PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO	102
2	ROTEIRO PADRÃO PARA OBTENÇÃO DE DADOS	110
3	CARTÃO DE COLETA DE SANGUE	113
4	TESTE CAT/CLAMS	115
5	TERMO DE CONSENTIMENTO DA INSTITUIÇÃO E DOS PAIS, CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS	120
6	MAPA DO ESTADO DO PARANÁ COM A PROCEDÊNCIA DOS CASOS DETECTADOS	125
7	ESTATÍSTICAS	127
8	VALORES DE TSH, T₃ E T₄	132
9	DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO NO ESTADO DO PARANÁ	137

RESUMO

Este trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar as características clínico-laboratoriais e o desenvolvimento psicomotor dos pacientes com hipotireoidismo congênito detectado pelo Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná. O programa foi implantado em 1990, pela fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, utilizando a dosagem de TSH por imunofluorimetria. A prevalência da doença foi de 1:4.327. Cento e onze pacientes foram avaliados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná. A idade média dos pacientes na primeira consulta foi de 1,88 meses (56 dias). O diagnóstico inicial foi de hipotireoidismo congênito confirmado (HCC) em 86,5% dos pacientes. Entre os pacientes com diagnóstico inicial de hipotireoidismo transitório (HCT), em 28,6% houve relato de ingestão de medicamento contendo iodo pela mãe durante a gestação, e 26,7% eram prematuros. Na primeira consulta, 86,5% dos pacientes apresentavam alguma manifestação clínica de hipotireoidismo, porém, em apenas 6,9% dos pacientes houve suspeita clínica prévia da doença. Os pacientes foram tratados com uma dose inicial de l -T₄ de 11,7 µg/kg/dia. Na evolução, 20% dos pacientes apresentaram valores de TSH maiores do que 10 µU/mL e 31,7% apresentaram valores de T₄ menores do que 10 µg/dL; 68,3% apresentaram valores de TSH suprimidos e 68,3% apresentaram valores de T₄ maiores do que 16 µg/dL. Entre os pacientes submetidos à confirmação diagnóstica após os 2 anos e 6 meses de idade, detectou-se tireóide ectópica em 11 pacientes (57,9%), agenesia de tireóide em 5 pacientes (26,3%) e tireóide tópica em 3 pacientes (15,8%). O desenvolvimento psicomotor dos pacientes, avaliado por meio do Teste CAT/CLAMS, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com HCC, HCT e o grupo controle (teste t de Student). Os escores foram significativamente maiores nos pacientes com HCC com idade na primeira consulta menor do que 1 mês, nos pacientes com valores iniciais de T₄ maiores do que 2 µg/dL (análise de variância) e nos pacientes cuja famílias possuíam renda familiar per capita e níveis de escolaridade materna maiores (análise de contrastes *a priori*). Em conclusão: o Programa de Rastreamento Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Estado do Paraná teve uma abrangência crescente desde a sua implantação, permitindo diminuir a idade na primeira consulta, que era de cerca de 2 meses nos primeiros anos do programa para 0,87 meses (26 dias) em 1996. O desenvolvimento psicomotor desses pacientes, avaliados por este método, não foi estatisticamente diferente do grupo controle. Os resultados foram influenciados por características iniciais (T₄ inicial, idade de início do tratamento) e por características sócio-econômicas.

ABSTRACT

This study was developed to evaluate the clinical and laboratory features of the patients with congenital hypothyroidism detected by the Neonatal Screening Program of the State of Parana. The program was established in 1990, by the Ecumenical Foundation for Protection of the Handicapped, using TSH determinations by immunofluorimetric assay. The prevalence of the disease is 1:4.327. One hundred and eleven patients were analysed at the Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics of the Federal University of Parana. The mean age on the first evaluation was 1,88 months (56 days). The initial diagnosis was confirmed congenital hypothyroidism (HCC) in 86,5% of the patients. Among the patients initially classified as transient hypothyroidism (HCT), in 28,6% the mother related the ingestion of iodine-containing drugs during pregnancy and 26,7% were prematures. On the first evaluation, 86,5% of the patients presented clinical manifestations of hypothyroidism, however, in only 6,9% of them the diagnosis was suspected clinically. The patients were treated with a initial mean dosage of *l*-T₄ of 11,7 µg/kg/day. In the follow-up, 20% of the patients presented TSH values greater than 10 µU/mL and 31,7% presented T₄ values less than 10 µg/dL; 68,3% presented suppressed TSH and 68,3% presented T₄ levels greater than 16 µg/dL. Among those who were evaluated with a thyroid scintigraphy after 2 years and a half of age, in only one the initial diagnosis of congenital hypothyroidism was not confirmed. Eleven patients (57,9%) presented ectopic thyroid, 5 (26,3%) presented thyroid agenesis and 3 patients (15,8%) presented topic thyroid. The neuropsychomotor development, evaluated with the CAT/CLAMS Test, did not show any statistically difference between the patients with congenital hypothyroidism, transient hypothyroidism and the control group (Student's t test). The scores of the tests were significantly greater in the patients who had less than 1 month at starting treatment, in those with initial T₄ values greater than 2 µg/dL (analysis of variance), and in those who had better familial income and maternal scholarship (multiple range analysis). In conclusion: the neonatal screening program for congenital hypothyroidism in the State of Parana had an increasing covering since its implantation, allowing to decrease the age of starting treatment, that was about 2 months in the first years of the program to 0,87 months (26 days) in 1996. The neuropsychomotor development of the patients, evaluated by the CAT/CLAMS test, was not significantly different of the control group. The results were influenced by initial parameters (initial T₄, age of starting treatment) and by socio economical status.

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma doença endócrina comum na medicina pediátrica (ILLIG, 1979, p.49). Representou por muito tempo uma das principais causas de retardo mental, já que, antes da instituição dos programas de rastreamento neonatal, apenas 30 a 50% dos casos eram diagnosticados antes dos três meses de vida. Isso se deve às dificuldades em fazer o diagnóstico clínico precocemente, uma vez que somente 5% das crianças apresentam sintomas nos primeiros dias de vida (LaFRANCHI, 1993, p.186-187).

A implantação de programas de triagem neonatal em vários países a partir da década de 70 mudou a evolução desta doença (WILLI, MOSHANG, 1991, p.598). Atualmente o HC faz parte das desordens inatas do metabolismo que podem ser tratadas com sucesso por medidas simples. Os sinais e sintomas clínicos desaparecem ou são prevenidos, e o desenvolvimento mental adequado é assegurado pela administração regular diária de hormônios tireoidianos (ILLIG, 1979, p.49).

A escassez de estudos similares em âmbito nacional torna necessária uma análise para reconhecimento de características próprias da população e dos problemas inerentes ao meio.

Diante disso, a intenção deste trabalho foi correlacionar, num estudo descritivo, as características clínicas e laboratoriais iniciais dos pacientes com HC diagnosticados pelo Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná, com a evolução clínica e o desenvolvimento psicomotor, além de avaliar atrasos no desenvolvimento psicomotor dos pacientes e identificar dificuldades no andamento do programa.

Tem-se como hipótese que as características clínico-laboratoriais iniciais interferem na evolução dos pacientes.

Este estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- 1) Analisar as características clínicas e laboratoriais iniciais dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná.
- 2) Avaliar a evolução clínica e laboratorial dos pacientes.
- 3) Verificar o desenvolvimento psicomotor atual dos pacientes e correlacionar com as características iniciais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DO HIPOTIREOIDISMO

As primeiras observações científicas sobre o hipotireoidismo foram feitas em 1603 por PARACELTUS, relacionando o hipotireoidismo com o bócio endêmico (CRANFIELD, 1962, p.492 e GARRISSON, 1929, citado por GARDNER, 1975, p.234).

O tratamento da doença tireoidiana, porém, só se tornou possível em 1891, quando MURRAY usou extratos tireoidianos de carneiro para tratar um paciente mixedematoso (MURRAY, 1891, citado por OPPENHEIMER, BRAVERMAN, TOFT et al., 1995, p.2873).

A observação de que o tratamento precoce do HC poderia influenciar o prognóstico do desenvolvimento intelectual foi feita inicialmente em 1915, por TREDGOLD, que, após revisar a história de seus pacientes e os de outros colegas, concluiu que a terapêutica deveria ser iniciada antes dos três meses de idade (TREDGOLD, 1916, citado por KLEIN, MELTZER, KENNY, 1972, p.915).

A precocidade do tratamento foi ressaltada novamente por SMITH, em 1957, que estudou 57 pacientes com hipotireoidismo tratados adequadamente antes de um ano de idade. Observou que 45% daqueles tratados antes dos seis meses apresentavam Q.I. (Quociente de Inteligência) maior do que 90, enquanto apenas 10% dos pacientes cujo tratamento foi iniciado após seis meses tiveram escores de Q.I. normal (SMITH, BLIZZARD, WILKINS, 1957, p.1014).

RAITI e NEWS (1971) e KLEIN et al. (1972) compararam o Q.I. atingido por crianças hipotireoideas tratadas antes e após três meses de idade. Esses autores demonstraram que os pacientes tratados antes dos três meses apresentavam médias de Q.I. significativamente maiores do que os tratados após os três meses (RAITI, NEWS, 1971, p.693 e KLEIN et al., 1972, p.912).

A observação de dificuldade do diagnóstico da doença em crianças menores

de três meses, somada à frequência estimada na época (1 caso a cada 1.500 a 10.000 nascidos vivos), levou esses autores a concluir que um programa de diagnóstico neonatal em massa seria benéfico (KLEIN et al., 1972, p.915).

2.2 HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DOS PROGRAMAS DE RASTREAMENTO NEONATAL

A implantação de programas de rastreamento neonatal de várias doenças tornou-se possível com os estudos de GUTHRIE, que desenvolveu um método para dosar fenilalanina por meio de amostras de sangue em discos de papel-filtro. Isto simplificou a coleta, o transporte e o manuseio das amostras no laboratório. Após a implantação do rastreamento neonatal para fenilcetonúria, outras doenças passaram a ser objeto de estudo para testes adicionais no mesmo papel-filtro (GUTHRIE, 1961, p.863; GUTHRIE, SUSI; 1963, p.338; GUTHRIE, 1992, p.12).

A possibilidade de diagnosticar precocemente o HC surgiu em 1973, quando DUSSAULT e LABERGE empregaram um método de radioimunoensaio capaz de dosar T₄ (tiroxina) em 40 µL de sangue total em papel-filtro (DUSSAULT, LABERGE, 1973, p.2062).

Em 1975, DUSSAULT et al. relataram os resultados preliminares de um programa de rastreamento neonatal em massa para hipotireoidismo na província de Quebec, Canadá, obtidos com 47.000 dosagens de tiroxina. Foram detectadas sete crianças com HC. Utilizou-se a infra-estrutura de coleta de material já existente para outros erros inatos do metabolismo, em que o sangue era coletado no momento da alta hospitalar, entre o 3º e o 6º dia de vida (DUSSAULT, COULOMBE, LABERGE et al., 1975, p.670-674).

A avaliação com TSH (hormônio estimulante da tireóide) foi feita inicialmente por KLEIN et al., em 1974, com material obtido de sangue de cordão umbilical. Esta opção foi feita pela disponibilidade e facilidade de coleta ao nascimento. O TSH foi escolhido por ser o teste mais sensível para diagnosticar o

hipotireoidismo primário nas formas leves, já que nestes casos o T_4 pode ser normal (KLEIN, AUGUSTIN, FOLEY, 1974, p.78).

Em 1976, DUSSAULT et al. publicaram um estudo que empregava o TSH como um teste confirmatório no rastreamento com T_4 . O TSH era determinado em todos os casos com T_4 baixo, permitindo uma rápida confirmação dos casos de HC e conseqüente início mais precoce de tratamento. Esses autores, porém, não recomendavam o uso do TSH isolado para o diagnóstico do HC, já que não detectava os casos de hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário (DUSSAULT, LETARTE, GUYDA et al., 1976, p.552).

O programa de rastreamento neonatal de Quebec foi modificado em 1978, passando a ser realizada a dosagem de TSH em papel-filtro nas amostras em que o T_4 estivesse 2,3 desvios padrões abaixo da média para o dia (DUSSAULT, MORISSETTE, LETARTE et al., 1978, p.274).

Na Europa, o primeiro programa data de 1974 e foi implantado na Bélgica, utilizando-se a dosagem de TSH em sangue colhido em papel-filtro no 5º dia de vida (DELANGÉ, CAMUS, WINKLER et al., 1977, p.89).

Na Suíça foi implantado um programa piloto com dosagem de TSH em 1976 e um programa de rastreamento em massa em 1977. Optou-se pelo TSH por apresentar um menor índice de reconvocações e por ser mais efetivo no diagnóstico do hipotireoidismo primário (ILLIG, TORRESANI, SOBRADILLO, 1977, p.295).

No Brasil, o primeiro estado a implantar programas de triagem neonatal foi o Estado de São Paulo, em 1975, por meio da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais. Iniciou-se com a detecção precoce da fenilcetonúria, e em 1978 passou-se a realizar a determinação de T_4 para diagnóstico do HC. Outros estados também possuem programas de triagem neonatal, na maioria para hipotireoidismo e fenilcetonúria (MURAHOVSKI, 1988, p.133).

No Estado do Paraná, o programa de detecção precoce de fenilcetonúria foi implantado em 1987, pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE). A pesquisa de hipotireoidismo congênito vem sendo feita desde 1990, por meio da dosagem de TSH (dados obtidos em pesquisa de campo).

Atualmente, a maior parte dos países do mundo tem programas de rastreamento bem estabelecidos ou em implantação. Nos Estados Unidos, todos os 50 estados têm programas bem estabelecidos, o mesmo ocorrendo no Canadá, Europa, Austrália e Japão. No Leste Europeu, América do Sul, Ásia e África os programas estão em desenvolvimento (LaFRANCHI, 1993, p.187).

Na América do Norte, o T₄ é dosado inicialmente, e o TSH é dosado nas amostras com os valores de T₄ 10% a 20% mais baixos no ensaio do dia (FISHER, 1991, p.523 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57); no Canadá é dosado T₄, seguido de ou associado com TSH. Na Europa, Japão e Austrália, a triagem é feita com TSH (LaFRANCHI, 1993, p.186).

Nos locais em que o TSH é utilizado, recomenda-se que a amostra seja obtida entre o 3º e o 5º dia, após a diminuição do pico fisiológico do TSH (FISHER, 1991, p.523 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57). Entretanto, com a alta precoce em muitos locais, tem-se observado uma maior proporção de falsos positivos quando se utiliza o TSH (FISHER, 1991, p.523; EHRLICH, 1995, p.22 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57). Apesar disso, o TSH elevado ainda é o indicador mais confiável de hipotireoidismo primário. O limiar para uma elevação significativa de TSH na maioria dos programas de rastreamento é de 20 a 25 µU/mL de TSH (FISHER, 1991, p.523 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57).

Estima-se que no mundo todo, 10 a 12 milhões de crianças são submetidas anualmente a testes de triagem neonatal para hipotireoidismo, sendo detectadas 2.500 a 3.000 crianças por ano (FISHER, 1991, p.523 e LaFRANCHI, 1993, p.187).

2.3 FISILOGIA TIREOIDIANA

2.3.1 Função Tireoidiana na Gravidez

Várias alterações metabólicas que ocorrem na gravidez resultam em aumento da necessidade de tiroxina. Em consequência, mulheres em tratamento de hipotireoidismo antes da gravidez devem aumentar a dose de levo-tiroxina (*l*-T₄) em 25-50%, para manter o TSH em níveis normais (MANDEL, LARSEN, SEELY et al., 1990 e KAPLAN, 1992, citados por BURROW, FISHER, LARSEN, 1994, p.1072).

Os sistemas tireoidianos materno e fetal interagem através da placenta e líquido amniótico. No final da gestação, a deglutição do líquido amniótico pelo feto pode ser uma forma de transferência de iodotironinas maternas (BURROW et al. 1994, p.1073 e EHRLICH, 1995, p.21). Na placenta, as deiodinases tipo II e III são responsáveis pela metabolização dos hormônios tireoidianos. A atividade da deiodinase tipo II aumenta quando a disponibilidade de T_4 diminui (HIDAL, KAPLAN, 1985, citado por BURROW et al., 1994, p.1073). Isto sugere que a atividade da deiodinase representa um mecanismo homeostático para manter a produção de T_3 (triiodotironina) quando as concentrações maternas de T_4 estão diminuídas (BURROW et al., 1994, p.1073).

Nos dois primeiros trimestres da gestação, o hormônio tireoidiano para o feto vem da circulação materna, em pequenas porém importantes quantidades (VULSMA, GONS, VIJLDER, 1989, p.14). As pequenas quantidades de T_4 provenientes da mãe contribuem para manter concentrações normais de T_3 no cérebro fetal e minimizar os efeitos do hipotireoidismo (BURROW et al., 1994, p.1074).

2.3.2 Função Tireoidiana Fetal

2.3.2.1 Embriogênese

A glândula tireóide fetal aparece sob a forma de uma excrescência mediana do endoderma bucal ventral, visível entre 16 e 17 dias de gestação (FISHER e DUSSAULT, 1974, citados FISHER, 1975, p.1099). A glândula progride a partir de uma vesícula oca bilobada para uma massa sólida de tecido, à medida que desce para sua localização definitiva na região cervical anterior inferior. Entre 10 e 12 semanas, a glândula tireóide desenvolve sua característica histológica e a capacidade de concentrar iodo e sintetizar iodotironinas (SHEPARD, 1967, citado por FISHER, 1975, p.1099 e FISHER, 1981, p.702).

2.3.2.2 Maturação hipotalâmico-hipofisária

A maturação do controle hipotalâmico-hipofisário da tireóide fetal começa no meio da gestação. As concentrações de TSH na hipófise e soro fetal são muito baixas antes

de 18 semanas e aumentam abruptamente após esse período, acompanhadas de aumento da captação de iodo pela tireóide fetal e aumento na concentração de T_4 livre sérico. O aumento nas concentrações de TRH (hormônio liberador de tireotrofina), apesar de altos níveis séricos de T_4 , mostra a imaturidade do sistema de *feedback* negativo que regula a secreção de TRH e TSH (FISHER e POLK, 1989 citado por BURROW et al. 1994, p.1071; FISHER e KLEIN, 1981, p.702).

2.3.2.3 Maturação da tireóide fetal

A síntese de tireoglobulina (TG) inicia-se na 4^a semana, a capacidade de captar iodo entre a 8^a e a 10^a semana, e a formação de colóide após 12 semanas. O T_4 , o T_3 e a TBG (globulina ligadora de tiroxina) começam a ser produzidos por volta de 12 semanas de gestação. O T_4 e a TBG atingem níveis semelhantes aos do adulto na 36^a semana; e o T_3 permanece abaixo dos níveis encontrados em adultos, em decorrência da baixa atividade da deiodinase tipo I, até o nascimento (LaFRANCHI, 1993, p.174 e EHRLICH, 1995, p.21).

As células tireoidianas fetais não são capazes de controlar a entrada de iodo e, portanto, são suscetíveis ao excesso de iodo. A função de auto-regulação só se desenvolve por volta de 36 semanas de gestação (EHRLICH, 1995, p.21).

2.3.2.4 Metabolismo das iodotironinas

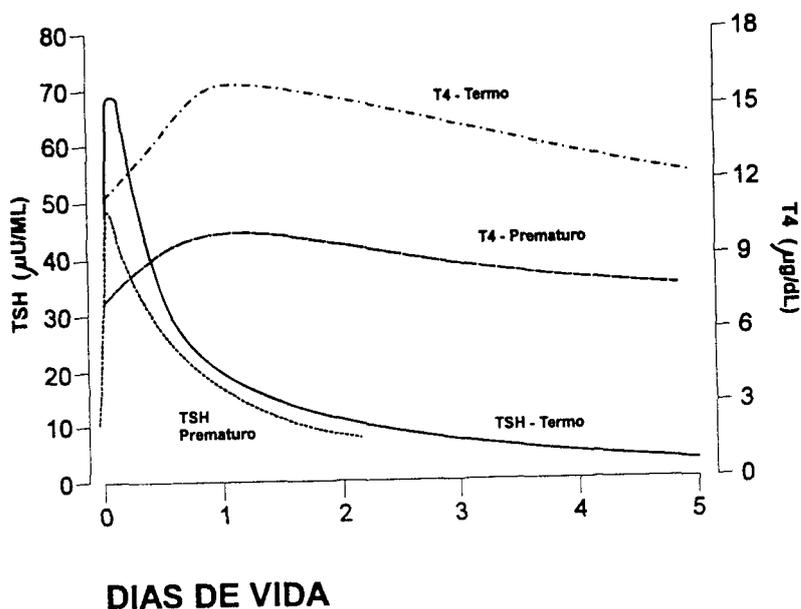
As deiodinases tipo II e III aparecem no meio da gestação, enquanto a do tipo I só é encontrada mais tarde (LARSEN, SILVA, KAPLAN, 1981, FISHER et al., 1989 e BALLABIO, NICOLINI, JOWETT et al., citados por BURROW et al., 1994, p.1074). As concentrações da deiodinase tipo II aumentam em fetos com hipotireoidismo, enquanto a atividade das deiodinases tipo I e III diminui. Estas mudanças favorecem o desvio do T_4 para os tecidos cerebrais, enquanto a deiodinação para T_3 é aumentada e a degradação de T_3 diminui. Em conclusão, apesar do desenvolvimento tireoidiano fetal ser, em parte, independente das influências maternas, pequenas transferências do hormônio tireoidiano materno podem proteger o

feto portador de hipotireoidismo (CALVO, OBREGON, RUIZ DE ONA et al., 1990, p.889; SILVA, MATTHEWS, 1984, citado por BURROW et al., 1994, p.1074-1075 e VULSMA et al., 1989, p.14).

2.3.3 Função Tireoidiana no Período Neonatal

A exposição à diminuição de temperatura do meio extra-uterino após o nascimento ocasiona uma liberação aguda de TSH pela hipófise, que estimula a captação tireoidiana de radioiodo e a liberação de hormônios tireoidianos. O pico de TSH sérico é atingido com 30 minutos de vida, seguido de uma rápida diminuição nas primeiras 24 horas e de uma diminuição mais gradual nos próximos dois dias. O T_4 e o T_4 livre atingem um pico com 24 horas e diminuem nas primeiras semanas (figura 1). Observam-se também um aumento do T_3 e do T_3 livre, da 1^a à 4^a hora de vida, e um segundo aumento entre 2-4 horas a 24-36 horas, que provavelmente se deve à secreção tireoidiana de T_3 , bem como a uma maior disponibilidade de T_4 para ser convertido em T_3 (FISHER, DUSSAULT, SACK et al., 1977 e FISHER, ODELL, 1969 e ERENBERG, PHELPS, LAM et al., 1974, citados por FISHER et al., 1981, p.705-706).

FIGURA 1 - ALTERAÇÕES NAS CONCENTRAÇÕES DE TSH E T_4 SÉRICO EM RECÉM-NATOS PREMATUROS E DE TERMO, NOS PRIMEIROS 5 DIAS DE VIDA (FONTE: FISHER E KLEIN, 1981, P.706)



Nos recém-nascidos pré-termo essa resposta também ocorre, porém com menor intensidade. Os níveis de T_4 aumentam gradualmente e atingem níveis semelhantes aos do adulto em seis semanas (FISHER et al., 1981, p.706).

Nas crianças com HC, o TSH é alto no sangue do cordão umbilical em decorrência do T_4 baixo intra-útero. No período pós-natal, tal aumento continua a ocorrer (FISHER et al., 1981, p.707 e EHRLICH, 1995, p.22).

2.3.4 Fisiologia Tireoidiana

2.3.4.1 Regulação da função tireoidiana

A função tireoidiana é regulada pelo TSH circulante e pelos níveis de iodeto (LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p.376-377 e FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.89).

O TSH é estimulado pelo TRH, que é produzido nos núcleos paraventriculares do hipotálamo como pró-TRH. Receptores térmicos periféricos e centrais detectam diminuições de temperatura e modulam a secreção de TRH por vias neuronais. A inibição é feita por somatostatina e dopamina. O T_4 e T_3 circulantes exercem *feedback* negativo, primariamente na hipófise e, em menor grau, no hipotálamo (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.89-90; LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p.374-375 e LaFRANCHI, 1993, p.176-177).

O TSH liga-se ao receptor da membrana plasmática da célula folicular tireoidiana e estimula a produção e acúmulo intracelular de AMP (adenosina monofosfato) cíclico, o qual estimula a captação de iodeto, a síntese de iodotironina e de TG, a oxidação da glicose, a picnocitose de colóide, a liberação de hormônio tireoidiano e o crescimento tireoidiano (STANBURY e DUMONT, 1983 e MORLEY, 1981, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.89 e LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p.377).

Os níveis plasmáticos de iodeto modulam a sua própria captação pela membrana celular. Em doses farmacológicas o iodeto pode prejudicar o sistema enzimático da peroxidase e inibir a organificação. Este efeito é chamado “Efeito Wolff-Chaikoff” (LARSEN, INGBAR, In: WILSON E FOSTER, 1992, p.377 e FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.89).

2.3.4.2 Síntese de hormônios tireoidianos

A função da glândula tireóide consiste em concentrar iodeto do sangue e fazê-lo retornar aos tecidos periféricos em uma forma hormonalmente ativa. Os principais substratos para a síntese de hormônios tireoidianos são o iodeto e a tirosina. A membrana da célula folicular tireoidiana dispõe de um mecanismo para transportar o iodeto do plasma contra um gradiente de concentração. Este mecanismo possibilita a manutenção da síntese de hormônios tireoidianos mesmo com absoluta ou relativa deficiência de iodo. O gradiente de iodo entre a tireóide e o plasma aumenta com dieta pobre em iodo, por ação do TSH, por uma variedade de imunoglobulinas estimulantes da tireóide na Doença de Graves, ou por drogas que prejudicam a síntese hormonal (LARSEN, INGBAR, In: WILSON E FOSTER, 1992, p.377-378; FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.87 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.59).

O processo de síntese hormonal é estimulado pela ligação do TSH no receptor da célula folicular e ativação do AMP cíclico. Os processos estimulados pelo AMP cíclico incluem o transporte de iodeto pela membrana celular, a síntese de TG, a oxidação e organificação do iodeto captado, ativação da endocitose do colóide, formação do fagolisossoma intracelular, hidrólise da TG para liberar resíduos de iodotirosina (MIT - monoiodotironina, DIT - diiodotironina e iodotironinas - T_3 e T_4), deiodinação do MIT e DIT pela iodotirosina deiodinase, e liberação do T_3 e T_4 para a circulação (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.58).

2.3.4.3 Metabolismo dos hormônios tireoidianos

A glândula tireoidiana é a única fonte de T_4 . O T_3 , ao contrário, é proveniente em sua maior parte da monodeiodinação do T_4 nos tecidos periféricos (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.90).

A maior parte dos dois hormônios circula ligada a proteínas: TBG, pré-albumina ligadora de tiroxina e albumina. A TBG é a proteína carreadora mais importante para o T_4 , ligando-se ao T_3 com menos afinidade (LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p.366; FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.90).

A deiodinação é a principal via metabólica dos hormônios tireoidianos no homem (ENGLER e BURGER, 1984, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.90). A monodeiodinação do anel externo do T_4 dá origem ao T_3 , que tem três a quatro vezes a potência metabólica do T_4 . A monodeiodinação do anel interno produz T_3 reverso, que é o metabólito inativo. Cerca de 70 a 90% do T_3 circulante é derivado da conversão periférica e 10 a 25% é derivado da glândula tireóide. Reações de monodeiodinação tissular progressivas degradam o T_3 e o T_3 reverso em diiodotironina, monoiodotironina e tironina não iodada; todas formas biologicamente inativas. Os hormônios tireoidianos são excretados na urina e nas fezes nas formas livres e conjugadas (KAPLAN, In: DUSSAULT, WALKER, 1983; DI STEFANO, FISHER, In: HERSHMAN, BRAY, 1979; CHOPRA, SOLOMON, CHOPRA et al., 1984, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.91).

2.3.4.4 Ações periféricas dos hormônios tireoidianos

O T_4 entra na célula e é deiodinado, dando origem ao T_3 , que se liga aos receptores de hormônio tireoidiano no núcleo da célula (OPPENHEIMER, SCHWARTZ, MARIASH et al., 1987, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.91). Já foram identificados pelo menos dois genes para os receptores de hormônio tireoidiano (TR). Um gene α no cromossomo 17 e um gene β no cromossomo 3. O $TR\beta_2$ expressa-se predominantemente no cérebro, o $TR\beta_1$ no cérebro, fígado, rins e coração e o $TR\alpha_2$ em todos os tecidos (THOMPSON, WEINBERG, LEBO et al., 1987 e BENBROOK e PFAHL, 1987, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.91 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60).

O T_3 liga-se a receptores nucleares com 10 vezes mais afinidade do que o T_4 . Ele também se liga a receptores da membrana plasmática e receptores mitocondriais, mas os principais efeitos dos hormônios tireoidianos parecem ser mediados por receptores nucleares de T_3 . A ligação do T_3 ao receptor modula a transcrição gênica e síntese de RNA (ácido ribonucleico) mensageiro e de proteínas citoplasmáticas (OPPENHEIMER et al., 1987 citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.91). As

múltiplas ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos incluem, além da calorigênese, a estimulação do transporte de água e íons, aceleração do metabolismo dos lipídios e *turnover* do colesterol, síntese protéica e estimulação do crescimento e desenvolvimento de vários tecidos em períodos críticos, incluindo o sistema nervoso central (SNC) e esqueleto. Os hormônios tireoidianos também potencializam a ação de catecolaminas (LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p.409-410; OPPENHEIMER et al., 1987; SAMUELS, FORMAN, HOROWITZ et al., 1988; IZUMO, LOMPRES, MATSUOKA et al., 1987 e STILES, CARON, LEFKOWITZ, 1984, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.91-92 e LaFRANCHI, 1993, p.181).

Os efeitos dos hormônios tireoidianos no crescimento somático e esquelético são mediados, em parte, pela estimulação da síntese e ação do hormônio de crescimento e somatomedinas. Outros fatores de crescimento peptídicos podem mediar os efeitos dos hormônios tireoidianos em tecidos-alvo específicos (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.96).

2.3.5 Relações entre a Glândula Tireóide e o Sistema Nervoso Central

É bem conhecido que a produção insuficiente de hormônios tireoidianos durante o período pós-natal de desenvolvimento pode resultar em dano cerebral permanente, se o tratamento com hormônios tireoidianos não for instituído precocemente (MORREALLE DE ESCOBAR, OBREGON, DEL REY, 1987, p.12).

O crescimento e desenvolvimento do feto, por outro lado, supunha-se até há algum tempo que eram independentes do hormônio tireoidiano, uma vez que recém-natos com agenesia de tireóide exibem poucas manifestações de deficiência hormonal ao nascimento. Entretanto, em muitos pacientes, a maturação esquelética é atrasada, a conjugação hepática da bilirrubina é lenta e a icterícia é comum, sugerindo que estes tecidos estão afetados pela deficiência de tiroxina intra-útero. Apesar de os pacientes tratados precocemente apresentarem Q.I. normal, déficits cognitivos específicos têm sido detectados, indicando que áreas específicas do SNC precisam de mais T₄ do que recebem intra-útero (FISHER et al., 1989 citado por EHRLICH, 1995, p.21-22).

Apesar disso, acredita-se que o hormônio tireoidiano materno desempenhe um papel importante no desenvolvimento do cérebro fetal, antes e depois da maturação do sistema tireoidiano do feto. A hipotiroxinemia materna pode resultar em retardo mental, que pode ser ainda mais grave quando decorrente de deficiência de iodo, porque o dano se inicia precocemente na gestação e não será corrigido quando a tireóide fetal se tornar ativa, pois a deficiência de iodo do feto impedirá a sua produção hormonal adequada, e a transferência de hormônio materno continuará a ser baixa (MORREALLE DE ESCOBAR et al., 1987, p.12).

No cérebro fetal em desenvolvimento o hormônio tireoidiano estimula a proliferação neuroblástica e migração, o crescimento dendrítico e axonal, a diferenciação dos oligodendrócitos e a mielinização (NUREZ, COUCHIE, ANIELLO et al., citados por LaFRANCHI, 1993, p.182).

O SNC continua o seu desenvolvimento no período pós-natal, especialmente nos primeiros seis meses. As diferentes partes do sistema nervoso têm diferentes períodos no processo de maturação, e as conseqüências da deficiência hormonal tireoidiana dependem da fase em que o hipotireoidismo vai estar presente. Sem os efeitos específicos dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento cerebral, o processo de mielinização e o de maturação estrutural e funcional das membranas gliais e neuronais são prejudicados. Isto se reflete em retardo mental grave e distúrbios neurológicos como ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes, e perda auditiva neurossensorial. Os efeitos no desenvolvimento do SNC são irreversíveis, se a maior parte do crescimento do SNC nos primeiros meses de vida ocorrer na ausência de hormônios tireoidianos (GRÜTERS, 1992, p.25).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

A observação clínica isolada é de valor limitado na detecção precoce do hipotireoidismo congênito. A maior parte dos pacientes portadores da doença parece ser normal ao nascimento. O quadro clínico se estabelece lentamente, em semanas ou meses, porém a maior parte das manifestações é inespecífica (ILLIG, 1977, p.50). Por

este motivo somente 5% das crianças são diagnosticadas clinicamente, apesar de 15 a 20% já apresentarem sinais clínicos sugestivos, quando examinadas cuidadosamente com 4 a 6 semanas, antes da comunicação dos resultados dos testes de rastreamento (LaFRANCHI, HANNA, KRANITZ et al., 1985, p.738; DELANGE, FISHER, GLINOER et al., citados por FISHER, 1991, p.523-4 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.61).

O diagnóstico clínico precoce precisa ser baseado em um alto índice de suspeição, considerando-se sinais e sintomas inespecíficos. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer lactente que apresente icterícia prolongada (definida como icterícia por um período maior do que sete dias, que ocorre pela conjugação hepática lenta da bilirrubina), hipotermia transitória e fontanela posterior aumentada (maior do que 1 cm de diâmetro), dificuldade de sucção ou dificuldade respiratória às mamadas (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.101 e EHRLICH, 1995, p.21).

Em $\frac{1}{3}$ dos casos de HC a gestação tem duração maior do que 42 semanas e os pacientes freqüentemente têm peso e talhe de nascimento aumentados (LaFRANCHI, 1993, p.189).

Os sinais clássicos desenvolvem-se durante as primeiras semanas após o nascimento. Ocorre um acúmulo progressivo de mixedema nos tecidos subcutâneos e na língua, a qual se torna protuberante, a criança desenvolve crescente dificuldade para alimentar-se e deglutir a secreção salivar. O choro é rouco em decorrência do mixedema de cordas vocais. Observa-se hipotonia muscular, hérnia umbilical, obstipação, bradicardia, extremidades frias, podendo apresentar também palidez e *livedo reticularis*. Em alguns casos pode-se observar bócio. A área cardíaca pode estar aumentada, e o eletrocardiograma mostra baixa voltagem e tempo de condução prolongado. A maior parte dos sinais e sintomas está presente com 6 a 12 semanas, especialmente letargia, obstipação e hérnia umbilical. O fâcies cretinóide e o retardo de crescimento tornam-se progressivamente mais óbvios após os primeiros meses de vida. A maturação esquelética, avaliada pela superfície epifisária do joelho, pode estar atrasada ao nascimento (FISHER, In: VANMIDDLESWORTH, 1986; ROCHICCIOLI, In: DELANGE, FISHER e MALVAUX, 1985 e FOLEY, In: DUSSAULT e WALKER,

1983, citados por FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.101; GRÜTERS, 1992, p.24-25; LaFRANCHI, 1993, p.189).

Outro aspecto importante é que cerca de 10% dos pacientes (7,3 até 24% de acordo com diferentes autores) apresentam anomalias associadas, em contraste com uma frequência de 3% observada na população geral. As anomalias cardíacas são as mais comumente observadas, 36,4% do total em um estudo realizado por CASSIO et al., seguido de malformações do aparelho digestivo, trissomias cromossômicas, malformações do trato urogenital e do SNC, e defeitos múltiplos (LaFRANCHI, 1993, p.189-190; CASSIO, TATÒ, COLLI, 1994, p.126-129).

2.5 ETIOLOGIA DAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS NO PERÍODO NEONATAL

As principais causas de disfunções tireoidianas no período neonatal encontram-se no quadro 1.

QUADRO 1 - DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS NO PERÍODO NEONATAL E PREVALÊNCIA ESTIMADA

Disgenesias Tireoidianas	1:4.000
Agenesia	
Hipoplasia	
Ectopia	
Disormonogênese Tireoidiana	1:30.000
Defeito na Resposta ao TSH	
Defeito na Captação de Iodeto	
Defeito no Sistema da Peroxidase (Oxidação/Acoplamento)	
Defeito na Tireoglobulina	
Deficiência de Iodotirosina Deiodinase	
Hipotireoidismo Hipotalâmico-Hipofisário	1:100.000
Anomalia Hipotalâmico-Hipofisária	
Panhipopituitarismo	
Deficiência Isolada de TSH	
Resistência ao Hormônio Tireoidiano	
Hipotireoidismo Transitório	1:40.000
Induzido por Drogas	
Induzido por Anticorpos Maternos	
Deficiência de Iodo	
Excesso de Iodo	
Síndromes de Disfunção Tireoidiana em Prematuros ¹	
Hipotiroxinemia Transitória	
Hipotireoidismo Primário Transitório	
Hipertireotropinemia Transitória Idiopática	

FONTE: FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.98 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.56-57

(1) Prevalência variável de acordo com a idade gestacional e outros fatores.

2.5.1 Disgenesias Tireoidianas

O termo disgenesia inclui pacientes com glândula tireóide ectópica, hipoplásica e com agenesia total de tireóide. As três apresentações podem representar um espectro de gravidade da mesma doença (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.98 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57-58).

Sua prevalência é estimada em 1 caso para cada 4.000 nascidos vivos, correspondendo a 85% dos casos detectados por testes de rastreamento neonatal. A disgenesia tireoidiana é mais freqüente no sexo feminino, ocorrendo numa proporção de 2:1. É menos freqüente na raça negra e mais freqüente em caucasianos. A prevalência é aumentada em crianças com Síndrome de Down. A doença é esporádica, porém casos de mais de um paciente na mesma família foram descritos (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.98 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57-58). De acordo com dados da literatura, acredita-se que o risco de ocorrência familiar seja menor do que 1% (GRÜTERS, 1992, p.20).

Um estudo realizado no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas - UFPR, em que se avaliou o papel de fatores genéticos e sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*) na etiologia da disgenesias tireoidianas, mostrou que o risco de recorrência entre irmãos de pacientes era cerca de 100 vezes maior do que na população em geral (aproximadamente 2 a 4 %), sugerindo a participação de fatores genéticos na etiologia das disgenesias tireoidianas (GRAÇA, 1985, p.101-102).

O papel etiológico dos fatores imunológicos nos casos de hipotireoidismo esporádico devido a disgenesias tireoidianas não está definido. A doença auto-imune tireoidiana poderia, em parte, explicar a predominância feminina da doença (GRÜTERS, 1992, p.20 e LaFRANCHI, 1993, p.187,189).

2.5.2 Disormonogênese Tireoidiana

Os pacientes com HC que possuem a glândula tireóide detectável na sua posição normal, são comumente referidos como portadores de disormonogênese tireoidiana (GRÜTERS, FINKLE, KRUEDE et al., 1994, p.3)

Crianças com defeitos no metabolismo dos hormônios tireoidianos compreendem 10% dos recém-natos com HC não endêmico. Essas doenças são transmitidas de forma autossômica recessiva. Com exceção da incidência familiar e da tendência dos indivíduos afetados em desenvolver bócio, as manifestações clínicas são semelhantes à disgenesia tireoidiana. O aumento da tireóide pode estar presente ao nascimento, mas em muitos pacientes pode ser tardio (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.99 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.58).

A disormonogênese tireoidiana pode ocorrer por defeitos em várias etapas da síntese e metabolismo dos hormônios tireoidianos, como os a seguir descritos.

2.5.2.1 Defeito na resposta ao TSH

Poucos pacientes com tal anormalidade foram descritos. Eles apresentam hipotireoidismo congênito neonatal, com T_4 baixo e TSH elevado. A tireóide é tópica, com captação de radioiodo baixa ou normal-baixa, e resposta diminuída ao TSH. Podem ocorrer também formas parciais do defeito. A herança parece ser autossômica recessiva (TAKAMATSU, NISHIKAWA, HORIMOTO et al., 1993, p.1569; GRÜTERS et al., 1994, p.4-5 e MEDEIROS e STANBURY, 1994 e FISHER, In: EMERGY e RIMOIN, 1996, citados por FISHER, In: SPERLING, 1996, p.58).

2.5.2.2 Defeito na captação de iodeto

Os pacientes apresentam tireóide aumentada, captação mínima de iodo radioativo nas 24 horas e hipotireoidismo congênito. Outros tecidos também falham em concentrar iodo da circulação. O defeito molecular nesta doença não é conhecido, podendo também ser parcial (FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.99; GRÜTERS et al., 1994, p.4 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.59).

A característica diagnóstica é a discrepância entre os achados ultrasonográficos e cintilográficos, com uma glândula tireóide normal ou aumentada ao ultra-som com captação de ^{123}I ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ausente ou diminuída, e um baixo índice saliva/plasma de ^{123}I ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (GRÜTERS et al., 1994, p.3).

2.5.2.3 Defeito no sistema da peroxidase ou defeitos na organificação

É o defeito mais freqüentemente descrito em pacientes com HC e bócio ou uma glândula tireóide de tamanho normal (GRÜTERS et al., 1994, p.6).

O defeito pode ser detectado com o teste de liberação de perclorato. O diagnóstico diferencial de pacientes com um teste de liberação de perclorato positivo deve excluir a exposição a drogas que inibem a organificação, incluindo altas doses de iodo, drogas antitireoidanas e bociogênicas. Entretanto, o diagnóstico de um defeito total na organificação do iodo só pode ser comprovado em nível bioquímico ou molecular. O gene da peroxidase foi localizado no cromossoma 2 e algumas mutações já foram identificadas (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.59-60 e GRÜTERS et al., 1994, p.6).

2.5.2.4 Defeito na tireoglobulina

A TG, maior componente protéico do colóide tireoidiano, é um substrato essencial para a organificação (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60). O gene que codifica a TG está localizado no cromossoma 8. Defeitos genéticos podem levar a deficiência ou alterações estruturais ou funcionais da proteína (GRÜTERS et al., 1994, p.5).

Bócio e hipotireoidismo geralmente se manifestam ao nascimento, mas defeitos mais discretos podem se manifestar mais tardiamente (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60).

Deve-se suspeitar de defeito na TG em pacientes com hipotireoidismo que apresentam captação de radioiodo e TG indetectável. Altos níveis de TG imunorreativa não excluem a possibilidade de defeitos na TG, já que mutações gênicas podem levar à produção de proteínas anormais, sem bioatividade, mas conservando a imunorreatividade (GRÜTERS et al., 1994, p.5).

2.5.2.5 Deficiência de iodotirosina deiodinase

A deficiência de iodotirosina deiodinase pode causar tanto HC como uma forma mais atenuada de bócio familiar (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60). A falência em deiodinar MIT e DIT tireoidianos à medida que eles são liberados da

tireoglobulina leva à liberação de iodotirosinas intactas e sua excreção na urina, e conseqüente deficiência de iodo, já que 70 a 80% do suprimento diário de iodo provém da deiodinação (LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p 458 e FISHER, In: KAPLAN, 1990, p.89).

A perda de iodo na urina leva ao hipotireoidismo, que pode ser corrigido pela administração de iodo (GRÜTERS et al., 1994, p.6 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60).

O diagnóstico diferencial é com defeitos de organificação (que podem também perder DIT pela urina), sendo necessários estudos do gene da peroxidase para diferenciar as duas alterações (GRÜTERS et al., 1994, p.6-7).

2.5.3 Hipotireoidismo Hipotalâmico-Hipofisário

Os programas de rastreamento neonatal para HC que utilizam o TSH não detectam pacientes com esta forma de hipotireoidismo. Programas que utilizam a dosagem inicial de T₄ têm relatado crianças com T₄ e TSH baixos. Em sua maior parte são crianças prematuras com hipotiroxinemia, e as demais apresentam deficiência de TBG ou hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário. Este último se caracteriza por valores baixos de TSH, T₄ total e T₄ livre (FISHER, 1993, p.526).

A deficiência isolada de TSH é uma doença rara. Já foram descritas várias famílias com padrão de herança autossômica recessiva (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, ENDO et al., 1989 e HAYASHIKAZI, HIRAOKA, TATSUMI et al., 1990, citados por FISHER, In: SPERLING, 1996, p.61).

Acredita-se que ao menos uma pequena produção autônoma de T₄ esteja presente na glândula tireóide, que normalmente é diminuída de tamanho. Conseqüentemente a maioria dos pacientes, mesmo não sendo tratados precocemente, não irá apresentar retardo mental grave, a menos que outras deficiências hormonais (hormônio adrenocorticotrófico ou hormônio de crescimento) resultem em hipoglicemia neonatal grave (GRÜTERS, 1992, p.21).

2.5.4 Resistência ao Hormônio Tireoidiano

A síndrome de resistência aos efeitos dos hormônios tireoidianos foi descrita inicialmente por REFETOFF et al., em 1967. Os pacientes classicamente se apresentam com aumento dos níveis circulantes de T₄ e T₃, e TSH normal ou aumentado (RETTIG et al., 1987, p.1316). A prevalência estimada é de um caso a cada 100.000 recém-natos. Esses pacientes podem ser detectados por programas de rastreamento neonatal que dosam TSH e são classificados em três fenótipos: resistência generalizada, resistência hipofisária e resistência periférica aos hormônios tireoidianos. A herança é autossômica dominante na maioria, porém 15 a 20% dos casos são esporádicos (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60).

2.5.5 Hipotireoidismo Congênito Transitório (HCT)

Ocorre em 5 a 10% das crianças com testes de rastreamento neonatal alterados. (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.61). Os testes de rastreamento são anormais, porém os valores de T₄ e TSH são normais nos exames confirmatórios (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.259). Em alguns casos, os valores de T₄ e/ou TSH alterados podem persistir por um período maior de tempo (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.61).

As causas mais comuns de HCT são: ingestão materna de iodo, drogas antitireoidianas utilizadas pela mãe, ingestão de substâncias bociogênicas da dieta e anticorpos maternos bloqueadores do TSH que passam pela placenta. Em áreas de deficiência de iodo, o HCT por deficiência de iodo é mais freqüente (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.60-61). Na Europa o hipotireoidismo transitório é mais freqüente, estando na maioria dos casos associado com exposição pós-natal ao iodo em áreas de carência de iodo. O HCT associado com exposição pós-natal ao iodo é 30 vezes mais freqüente em prematuros (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.259).

Em alguns casos, o HCT não será reconhecido inicialmente. Por este motivo, é importante que mais tarde todos os pacientes sejam reavaliados, para determinar se

são portadores de hipotireoidismo permanente ou não (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.259-260).

As formas de HCT mais freqüentemente observadas estão descritas a seguir.

2.5.5.1 HCT induzido por drogas

As drogas antitireoidianas como propiltiouracil, metimazol e carbimazol podem atravessar a placenta e podem ser excretadas no leite materno. É uma causa rara de hipotireoidismo. Deve-se descartar a associação destas drogas com iodeto de potássio e também determinar o papel dos anticorpos maternos bloqueadores da tireóide (GRÜTERS, 1992, p.24). Na maioria dos casos de hipotireoidismo associado com uso de drogas antitireoidianas os valores de T₄ e TSH retornam ao normal em uma a três semanas, sem tratamento (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.259-260).

2.5.5.2 HCT induzido por anticorpos maternos

Após a descrição de MATSUURA et al., em 1980, de duas crianças com hipotireoidismo neonatal transitório causado por imunoglobulinas maternas bloqueadoras da ligação do TSH (MIKIRO, SHIMIZU, OIKAWA et al., 1983, p.386 e TAKASU, MORI, KOIZUMI et al., 1984, p.142), vários autores comprovaram que estas imunoglobulinas poderiam ser causadoras de HCT. Os anticorpos antimicrosossomais e antitireoglobulina não estariam envolvidos nessa patogênese, somente os anticorpos inibidores da ligação do TSH ao seu receptor (ISEKI, SHIMIZU, OIKAWA et al., 1983, p.384; CONNORS e STYNE, 1986, p.287; FRANCIS e RILEY, 1987, p.1081; SHULMAN, STRZELECKI, BERWET et al., 1988, p.974; BROWN, KEATING, MITCHELL, 1990, p.1345 e ILICKI, LARSSON, KARLSSON, 1991, p.809).

Esses pacientes inicialmente são indistinguíveis de recém-natos com disgenesia tireoidiana. Geralmente, têm hipotireoidismo grave, sem bócio, e a captação de radioiodo ou tecnécio encontra-se diminuída ou ausente. A doença, entretanto, tende a ser transitória. Há risco de recorrência nos próximos filhos, se os anticorpos se mantiverem elevados no sangue materno (BROWN, BELLISARIO, MITCHELL et al. 1993, p.1005).

2.5.5.3 HCT por deficiência de iodo

Em áreas de bócio endêmico, tanto adultos como recém-natos podem apresentar concentrações séricas elevadas de TSH e diminuídas de T₄. Estas alterações, porém, são mais acentuadas em crianças. Os níveis de TSH no sangue do cordão são mais elevados, mesmo na ausência de alterações tireoidianas nos adultos. A hipertireotropinemia e hipotiroxinemia nesses recém-natos geralmente são transitórias, porém as características clínico-laboratoriais iniciais podem ser indistinguíveis de recém-natos com HC esporádico (SAVA, DELANGE, BELFIORE et al., 1984, p.90).

Os valores de iodo urinário que se correlacionam com alterações da função tireoidiana no período neonatal, são valores menores do que 30-40 µg/dia. Outros fatores da dieta, como o tiocianato em excesso, podem influenciar a necessidade diária de iodo e ocasionar disfunção tireoidiana, mesmo com déficits pouco intensos de iodo (SAVA et al., 1984, p.94).

O tempo necessário para a normalização da função tireoidiana é variável. Pacientes com níveis persistentemente altos de TSH e baixos de T₄ na reconvocação devem ser tratados, pois existe a possibilidade de ocorrer dano cerebral, dependendo do tempo de duração do hipotireoidismo. A exposição a outros fatores bociogênicos, após um período de estabilização da função tireoidiana, pode provocar nova deterioração da função (SAVA et al., 1984, p.95 e VANDERPAS, BOURDOUX, LAGASSE et al., 1984, p 327-328, 337).

2.5.5.4 HCT por excesso de iodo

Em 1948, WOLFF e CHAIKOFF mostraram que quantidades excessivas de iodo inibiam a iodinação da tireoglobulina e diminuía a síntese de hormônio tireoidiano. Em consequência a este efeito, ocorre elevação do TSH. Em adultos, este fenômeno geralmente é de curta duração, pois a tireóide tem possibilidade de revertê-lo. Fetos e recém-nascidos são mais suscetíveis e podem desenvolver hipotireoidismo. Esta suscetibilidade é maior em áreas deficientes de iodo e em prematuros. O iodo atravessa a

placenta e também passa pelo leite materno, acumulando-se facilmente no feto e recém-nato após exposição materna a compostos iodados (GRÜTERS, 1992, p.21).

O HCT pode ser causado pela ingestão de xaropes contendo iodeto de potássio durante a gestação, bem como pelo uso tópico, pré-natal e pós-natal de polivinilpirrolidona (PVP-I) como anti-séptico (aplicação vaginal em obstetrícia, desinfecção cutânea pré-operatória, desinfecção do coto umbilical). O uso de contrastes iodados em radiografias (amniotografia) também pode ocasionar hipotireoidismo transitório (DANZIGER, PERTZELAN, MIMOUNI, 1987, p.295; SMERDELY, LIM, BOYAGES et al., 1989, p.661 e GRÜTERS, 1992, p.21).

CHANOINE et al., em um estudo comparando os valores de TSH em crianças nascidas de mães expostas e não expostas a excesso de iodo, encontraram um índice de reconvocação no rastreamento com TSH 25 a 30 vezes maior em crianças amamentadas ao seio de mães que foram expostas a excesso de iodo na hora do parto (CHANOINE, BOULVAIN, BOURDOUX et al., 1988, p.1209). Outros autores também encontraram índices de reconvocação aumentados (porém não tão altos), nos testes de rastreamento neonatal com TSH quando havia exposição a excesso de iodo (CLEMENS e NEUMANN, 1989, p.841; SORCINI, DIODATO, FAZZINI et al., 1988, citados por CLEMENS et al., 1989, p.841).

2.5.5.5 Síndromes de Disfunção Tireoidiana em Prematuros

Hipotiroxinemia Transitória

As concentrações séricas de T_4 no feto aumentam progressivamente. A maioria das crianças de termo tem concentrações séricas de T_4 maiores do que 6,5 $\mu\text{g/dL}$. Apenas 2% têm valores de T_4 séricos abaixo deste nível. Em contraste, cerca de 50% dos prematuros nascidos antes de 30 semanas de gestação têm valores de T_4 séricos menores do que 6,5 $\mu\text{g/dl}$. Prematuros com hipotiroxinemia têm níveis relativamente baixos de T_4 livre e de TSH, porém com respostas normais de TSH e T_4 ao TRH. Estas alterações são transitórias e se corrigem espontaneamente em 6 a 10

semanas. O crescimento e desenvolvimento pós-natal é normal. Estes pacientes parecem manifestar uma imaturidade hipotalâmica, um estágio normal no desenvolvimento tireoidiano (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.56).

Hipotireoidismo Primário Transitório

Os prematuros necessitam de um maior aporte de iodo para manter um balanço positivo de iodo e produção de T₄ adequada. Conseqüentemente, em áreas geográficas de deficiência de iodo os prematuros podem desenvolver deficiência neonatal de iodo e hipotireoidismo primário. Este quadro pode persistir por dois a três meses, sendo recomendado o tratamento (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.56).

Hipertireotropinemia Transitória Idiopática

Nesta situação, o TSH está aumentado, porém outros testes de função tireoidiana são normais e as crianças são eutireoidianas (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.56 e MIKI, NOSE, MIYAI et al., 1989, p.1177).

O mecanismo para a doença ainda permanece obscuro. Se for descartada uma doença primária nestes pacientes e os demais exames forem normais, a conduta pode ser expectante (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.57).

2.6 INVESTIGAÇÃO FRENTE A UMA CRIANÇA COM TESTES DE RASTREAMENTO ANORMAIS

O principal objetivo dos programas de rastreamento neonatal de hipotireoidismo congênito é a instituição de reposição hormonal adequada e precoce. O tratamento não deve ser retardado em função da realização de investigações complementares (FISHER, 1991, p.524 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.63).

Um paciente com teste de rastreamento neonatal indicando probabilidade de hipotireoidismo congênito exige avaliação imediata. A avaliação clínica completa deve ser realizada preferencialmente por um endocrinologista pediátrico. Inclui história, exame físico e exames laboratoriais. Os resultados das dosagens séricas de T₄ e TSH devem ser comparados com valores normais de acordo com a idade (Quadro 2)

(ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.260 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.63). Crianças com valores séricos de $T_4 < 6,5 \mu\text{g/dL}$ e $\text{TSH} > 10 \mu\text{U/mL}$, no período neonatal, são provavelmente portadoras de hipotireoidismo congênito. As concentrações séricas de T_3 e T_3 reverso têm pouco valor prático no diagnóstico de hipotireoidismo congênito (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.62).

QUADRO 2 - PARÂMETROS NORMAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DE 2 ATÉ 6 SEMANAS DE IDADE

PARÂMETRO TIREOIDIANO	VARIAÇÃO NORMAL
T_4	6,5-16,3 $\mu\text{g/dL}$ (84-210 nmol/L)
T_3	100-300 ng/dL (1,5-4,6 nmol/L)
T_4 Livre	0,9-2,2 ng/dL (12-28 pmol/L)
TSH	1,9-9,1 mU/mL (1,9-9,1 $\mu\text{U/mL}$)
TBG	1,0-4,5 mg/dL (160-750 nmol/L)
TG	10-250 ng/mL (15-375 pmol/L)

FONTE: FISHER, In: SPERLING, 1996, p.63

Cerca de 90% das crianças com hipotireoidismo confirmado têm níveis de TSH maiores do que $50 \mu\text{U/mL}$ e 75% têm concentrações de T_4 menores do que $6,5 \mu\text{g/dL}$. Entretanto, 20% possuem níveis de T_4 acima de $6,5 \mu\text{g/dL}$, geralmente com TSH elevado. Um pequeno número de pacientes manifesta valores séricos de T_4 no limite inferior da normalidade, com elevações discretas ($10-30 \mu\text{U/mL}$) de TSH. Esses pacientes podem necessitar determinações hormonais repetidas para estabelecer o diagnóstico de HC (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.62).

Pacientes com T_4 baixo e TSH normal devem ser avaliados quanto à possibilidade de hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário, deficiência de TBG, e imaturidade hipotalâmica (mais comum em prematuros). A deficiência de TBG é uma condição benigna, que não necessita de tratamento. As dosagens de TBG sérica, T_4 livre e resposta do TSH ao TRH exógeno podem diferenciar estas situações. Uma resposta subnormal de TSH ao TRH confirma o diagnóstico de deficiência hipofisária de TSH. A presença de uma resposta normal ou prolongada de TSH ao TRH, e de uma resposta normal de T_4 ao TSH, sugere hipotireoidismo hipotalâmico (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.62).

Quando há história materna de doença tireoidiana auto-imune, a determinação de anticorpos antitireoidianos (preferencialmente anticorpos bloqueadores do receptor do TSH) na criança e/ou na mãe pode ser útil para diagnosticar uma forma transitória de hipotireoidismo neonatal (FISHER, 1991, p.527).

Todas as crianças com testes alterados devem ser submetidas, em algum momento, a uma cintilografia de tireóide, se possível com tecnécio (^{99m}Tc) ou radioiodo(^{123}I). O ^{123}I é preferível, já que o ^{99m}Tc é captado pela célula folicular mas não é organificado. O uso do radioiodo possibilita uma maior concentração de radioisótopo e permite mapeamento mais tardio, com 2 e 24 horas com menor radioatividade e melhor discriminação (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.62).

Há controvérsias a respeito do grau de risco/benefício da realização de cintilografia de tireóide precocemente em crianças com hipotireoidismo detectadas por testes de rastreamento neonatal. Os benefícios são:

- a) se for evidenciada uma glândula tireóide ectópica, estabelece-se um diagnóstico definitivo;
- b) a ausência de captação tireoidiana é mais frequentemente associada com agenesia de tireóide e hipoplasia, sendo neste caso indicada a realização de ultra-sonografia. Se for confirmada a ausência de tecido tireoidiano, o diagnóstico de agenesia de tireóide e hipotireoidismo permanente pode ser estabelecido. Na situação em que a captação é ausente e a ultra-sonografia revela uma glândula normal, a causa pode ser um defeito de receptor de TSH, de transporte de iodo, ou bloqueio por anticorpos maternos;
- c) cintilografia normal ou a presença de bócio indica que a glândula tireóide é funcional, em termos de captação de radioiodo, e pode ser indicativo de defeito na síntese de hormônio tireoidiano. Exposição a substâncias antitireoidianas e bloqueio parcial por anticorpos maternos produzirão um quadro semelhante. A identificação de defeitos de síntese é importante para aconselhamento genético de casais com desejo de ter outro filho, já que são doenças autossômicas-recessivas;

d) crianças com cintilografia normal ao nascimento, que não se encaixam em nenhuma das categorias acima, podem ser portadoras de hipotireoidismo transitório, devendo ser reavaliadas após dois a três anos de idade (HEYMAN, CRIGLER, TREVES et al., 1982, p.573-574; FISHER, 1991, p.523-524; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.260-261 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.61-62).

Quanto aos riscos, existe ainda a possibilidade, nos primeiros meses de vida, de um pequeno porém indefinido risco de exposição à radiação, principalmente se altas doses de ^{131}I são administradas. O tratamento nunca deve ser atrasado para realização da cintilografia. Se necessário, a investigação pode ser adiada até a criança completar 2-3 anos de idade, quando o tratamento pode ser suspenso por 30 dias, sem riscos de dano ao sistema nervoso central (FISHER, 1991, p.523-524; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.260-261).

A determinação da idade óssea, pela medida da superfície da epífise femural distal (por meio de radiografia simples de joelho), pode ser útil como um possível sinal de hipotireoidismo intra-uterino e indicador de prognóstico, segundo alguns autores (VIRTANEN e PERHEENTUPA, 1989, p.416-417 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.62-63).

A ultra-sonografia não deve ser usada como método único de investigação de pacientes com HC, pois pode não identificar tecidos tireoidianos ectópicos. Pode ser útil na investigação complementar de pacientes com hipotireoidismo e captação de radioiodo ausente (MUIR, D.DANEMAN, A.DANEMAN et al., 1988, p.214-216 e BRUYN, TAYLOR, CAMPBELL et al., 1990, p.1194-1198).

Nos pacientes em que houver suspeita de HCT pela história, ou por testes laboratoriais (anticorpos bloqueadores do receptor do TSH, excreção urinária de iodo elevada), a suspensão do tratamento por 30 dias e reavaliação podem ser realizadas após 6 a 12 meses para evitar tratamento desnecessário (GRÜTERS, 1992, p.28).

2.7 TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

A preparação hormonal tireoidiana de escolha para o tratamento de crianças com hipotireoidismo congênito é o T₄ (tiroxina), já que a maior parte do hormônio tireoidiano nas células do sistema nervoso central é derivada da conversão local de T₄ em T₃ (FISHER, 1991, p.524; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.261 e FISHER, In: SPERLING, 1996, p.63).

A dose utilizada de hormônio tireoidiano deve normalizar os níveis de T₄ o mais rapidamente possível. Nos primeiros anos dos programas de rastreamento neonatal, os pacientes eram tratados com uma dose inicial de 6-8 µg/kg/dia. Alguns desses pacientes persistam com níveis plasmáticos de TSH elevados por vários meses, sugestivos de tratamento insuficiente (VLIET, BARBONI, KLEES et al., 1989, citado por DUBUIS, GLORIEUX, RICHER et al., 1996, p.222). Por isto, em 1989, FISHER e FOLEY recomendaram que a dose inicial de l-T₄ deveria ser de 10-15 µg/kg/dia (FISHER e FOLEY, 1989, p.786 e GERMAK e FOLEY, 1990, p.217).

Essa recomendação, entretanto, tem sido questionada. ROVET et al. avaliaram o temperamento de 50 crianças com HC detectado pelo rastreamento neonatal aos 6 meses de vida, e o desenvolvimento intelectual e temperamento aos 12, 18, 24 e 36 meses de vida. As crianças com valores elevados de T₄ e T₃ nos três primeiros meses de vida apresentaram mais dificuldades temperamentais, com maior sensibilidade e reatividade aos estímulos. Estas dificuldades persistiram até os dois anos de vida. Por outro lado, observou-se que as habilidades motoras, particularmente visomotoras, eram superiores aos três anos de idade, nas crianças com níveis hormonais mais altos no início da infância (ROVET, EHRLICH, SORBARA, 1989, p.67).

HEYERDAHL et al. também observaram que pacientes que apresentavam valores de T₄ maiores do que 14 µg/dL no primeiro ano de vida tiveram um melhor desenvolvimento mental aos 2 anos e melhor Q.I. verbal aos 6 anos do que crianças com valores de T₄ menores do que 10 µg/dL. Entretanto, valores séricos elevados de

T₄ aos 2 e 4 anos em meninas estavam relacionados com Q.I. mais baixo aos 6 anos (HEYERDAHL, KASE, LIE, 1991, p.850).

Um outro estudo realizado por ROVET e EHRLICH demonstrou que os pacientes que iniciam o tratamento com doses médias de *l*-T₄ de 9 µg/kg/dia, apesar de apresentarem melhor desempenho em testes de inteligência, habilidade verbal e memória, também tiveram mais problemas comportamentais (ROVET e EHRLICH, 1995, p.380).

Outros autores acreditam que as altas doses nos primeiros anos de vida não estão associadas com conseqüências deletérias futuras e que os pacientes tratados com doses mais baixas podem apresentar atraso no desenvolvimento psicomotor. A observação de ocorrência de craniosinostose e outras conseqüências do tratamento excessivo, foi feita com doses de *l*-T₄ maiores que 500 µg/dia, muito superiores às utilizadas atualmente (DUBUIS et al., 1996, p.225).

O T₄ deve ser mantido no limite superior do normal nos três primeiros anos de vida. No primeiro ano de vida, o T₄ deve ficar entre 10 e 16 µg/dL (130 a 206 nmol/L), o T₄ livre entre 1,4 e 2,3 ng/dL (18 a 30 pmol/L) e o TSH abaixo de 10 mU/L (FISHER, 1991, p.524-525 e ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.261).

As concentrações de TSH podem permanecer elevadas, mesmo com tratamento adequado. Esta elevação do TSH é devida a uma mudança do limiar de T₄ necessário para suprimir a liberação do TSH em crianças com HC. Este reajuste ocorre intra-útero, mas o mecanismo é obscuro (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.63).

A dose absoluta de T₄ deve ser aumentada progressivamente com a idade, enquanto a dose por kg de peso tende a diminuir, chegando a 2 a 3 µg/kg/dia na adolescência (GRÜTERS, 1992, p.27).

O tratamento deve ser monitorado clinicamente e com dosagens de T₄ e TSH duas e quatro semanas após o início do tratamento com *l*-T₄, a cada 1 a 2 meses no primeiro ano de vida, a cada 2 a 3 meses entre 1 e 3 anos, e a cada 3 a 12 meses até

que o crescimento esteja completo. Se a regularidade de tratamento for questionada, ou se os valores laboratoriais forem anormais, o paciente deve ser visto a intervalos mais freqüentes (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.261).

2.8 RESULTADOS DE AVALIAÇÕES PSICOMÉTRICAS EM PACIENTES COM HC

A implantação de programas de detecção de HC no período neonatal tem permitido tratar precocemente estes pacientes. Os primeiros estudos realizados sugeriam que o retardo mental devido a esta doença havia sido completamente eliminado (NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE, 1981, p.1095 e NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE, 1990, p.30).

Estudos posteriores mostraram que o desenvolvimento intelectual estava relacionado com a gravidade da deficiência tireoidiana, classificada de acordo com os valores iniciais de T_4 e maturação óssea. Os pacientes com doença mais grave, de acordo com esses parâmetros, teriam déficits intelectuais variáveis, enquanto as crianças com doença moderada seriam indistinguíveis dos controles (GLORIEUX, DUSSAULT, MORISSETTE et al., 1985, p.914-915; ROVET, EHRLICH, SORBARA, 1987, p.702; GLORIEUX, DESJARDINS, LETARTE et al., 1988, p.7-8 e SIMONS, FUGGLE, GRANT et al., 1994, p.233).

As observações das diferenças no desenvolvimento intelectual dos pacientes com hipotireoidismo congênito levaram os autores a inferir que os pacientes com área de superfície óssea da epífise do joelho indetectável e concentrações muito baixas de T_4 ao diagnóstico deveriam ser acompanhados cuidadosamente, para indicação de intervenção precoce, se necessário (GLORIEUX et al., 1985, p.915).

TILLOTSON et al. estimaram que 10% das crianças com HC detectado por testes de rastreamento ainda necessitam de educação especial. Este índice, entretanto, é bem menor do que o observado no período pré-rastreamento, em que cerca de 40% dos pacientes necessitavam de educação especial (TILLOTSON, FUGGLE, SMITH et al., 1994, citado por EHRLICH, 1995, p.25).

A idade ao diagnóstico era um dos principais fatores determinantes do prognóstico de crianças com HC diagnosticadas clinicamente. Acredita-se que nos pacientes detectados por testes de rastreamento neonatal, a influência não seja tão importante, porém, naquelas crianças com formas mais graves da doença, ainda exerce algum efeito (KOOISTRA, LAANE, VULSMA et al., 1994, p.907).

Nos estudos em que se observaram diferenças de Q.I. entre os pacientes com formas mais graves da doença e grupos controle, a dose inicial de *l*-T₄ utilizada variou entre 6 e 8 µg/kg/dia. Em 1996, DUBUIS et al. avaliaram 45 crianças com HC com idade média de início de tratamento de 14 dias e dose média de *l*-T₄ de 11,6 µg/kg/dia. Os pacientes apresentaram níveis suprafisiológicos de T₄ livre nos primeiros meses de vida, com T₃ normal e sem sinais clínicos de hipertireoidismo. Os quocientes de desenvolvimento médios aos 18 meses foram similares nos pacientes com doença grave e moderada, provavelmente devido a uma combinação de tratamento precoce e doses altas de *l*-T₄ (DUBUIS, GLORIEUX, RICHER et al., 1996, p.224-225).

Em vista dos excelentes resultados obtidos com as crianças com HC detectadas e tratadas logo após o nascimento, têm-se recomendado que as avaliações de funções cognitivas devam ser realizadas somente naquelas crianças que são diagnosticadas tardiamente (após 1 mês de vida) e/ou apresentem dificuldades escolares (EHRlich, 1995, p.25).

2.9 TESTE CAT (*CLINICAL ADAPTATIVE TEST*)/CLAMS (*CLINICAL LINGUISTIC AUDITORY AND MILESTONES SCALES*)

Muitos métodos têm sido usados por especialistas do desenvolvimento infantil para determinar as habilidades mentais de crianças com distúrbios do desenvolvimento (GLASCOE, MARTIN e HUMPHREY, 1990, citados por ROSSMAN, HYMAN, RORABAUGH et al., 1994, p.404).

As Escalas de BAYLEY do Desenvolvimento Infantil são atualmente o teste padrão para avaliação psicométrica de crianças jovens (BAYLEY, 1969, citado por

HOON, PULSIFER, GOPALAN et al., 1993, p.S2). Entretanto, ele é muito extenso para ser empregado regularmente na prática pediátrica (HOON et al., 1993, p.S2).

Vários testes de triagem mais simples foram desenvolvidos, porém são freqüentemente limitados por uma padronização inadequada, baixa sensibilidade e ausência de escores quantitativos e pontos de corte para definição diagnóstica (MEISELS, 1989, p.584 e HOON et al., 1993, p.S2).

O Teste CAT/CLAMS foi desenvolvido por CAPUTE et al., para ser utilizado como parte da avaliação pediátrica do desenvolvimento de crianças com idade cronológica abaixo de 48 meses (CAPUTE e ACCARDO, 1978, p.847-852; CAPUTE, SHAPIRO e PALMER, 1987 e CAPUTE e ACCARDO, 1991 citados por HOON et al., 1993, p.S2). Apresenta as seguintes vantagens:

- a) menor necessidade de equipamento;
- b) menor tempo para ser administrado;
- c) avaliação separada de habilidades de linguagem e habilidades visomotoras;
- d) combinação do relato dos pais (subjetivo) e da observação (objetiva), para obtenção da maior quantidade possível de informações;
- e) não requer treinamento especializado para ser aplicado (WACHTEL, SHAPIRO, PALMER et al., 1994, p.411).

O Teste é composto de uma escala de 100 itens dividida em 2 partes:

- CAT, baseado em testes psicométricos convencionais, como o de GESELL e CATTELL (GESELL, AMATRUDA, 1941 e CATTELL, 1940, citados por WACHTEL et al., 1994, p.411), consiste em tarefas desempenhadas pela criança e avalia habilidades visomotoras e habilidades para resolver problemas;
- CLAMS (derivado de escalas de aptidões de linguagem padronizadas) obtém dados do relato dos pais e avalia habilidades de linguagem receptiva e expressiva (HOON et al., 1993, p.S2 e ROSSMAN et al., 1994, p.405).

A observação direta e o relato dos pais são usados para diminuir a imprecisão. A pontuação é baseada em uma idade basal (na qual a criança é aprovada em todos os itens) e numa idade máxima (na qual a criança é reprovada em todos os itens). O escore de idade mental é obtido pelo somatório do valor basal mais os itens aprovados até a idade máxima. Os escores são convertidos em quocientes de desenvolvimento por meio da divisão da idade mental pela idade cronológica, e multiplicação por 100 (HOON et al., 1993, p.S2).

O teste fornece quocientes de desenvolvimento quantitativos para habilidades viso-motoras (Q.D. CAT) e habilidades de linguagem (Q.D. CLAMS), além de um quociente composto para funções cognitivas (Q.D. CAT/CLAMS). Os três quocientes podem ser interpretados para diferenciar crianças com retardo mental (atraso de linguagem e viso-motor) daquelas com problemas de comunicação (discrepâncias entre os escores, geralmente com Q.D. de linguagem abaixo do Q.D. viso-motor) (HOON et al., 1993, p.S2). Esta distinção é importante para orientação da família e intervenção precoce. Crianças com déficits globais característicos do retardo mental necessitam de estimulação precoce e completa, enquanto aquelas com atrasos específicos de linguagem podem obter mais benefícios com uma terapia específica de linguagem (HOON et al., 1993, p.S7). Considera-se desenvolvimento cognitivo normal aquele no qual os quocientes são maiores ou iguais a 80 (ROSSMAN et al., 1994, p.406-407).

Esse teste mostrou-se comparável às Escalas de BAYLEY do Desenvolvimento Infantil na avaliação das habilidades cognitivas de crianças com atraso no desenvolvimento. Estas duas formas de avaliação foram comparadas por HOON et al., em 61 crianças com suspeita de atraso no desenvolvimento. Foram encontradas correlações altamente significativas entre os 2 testes. O Teste CAT/CLAMS demonstrou uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 67% para detectar retardo mental (definido como escores abaixo de 70) (HOON et al., 1993, p.S1).

Os itens do CLAMS foram derivados de um estudo longitudinal da linguagem de crianças normais (CAPUTE, PALMER, SHAPIRO et al., 1983, citados por WACHTEL et al., 1994, p.411 e CAPUTE, PALMER, SHAPIRO et al., 1986,

p.762). Este teste mostrou-se útil em detectar déficits de linguagem em crianças com atraso motor (além de correlações altamente significativas com as Escalas de BAYLEY do desenvolvimento Infantil) (CAPUTE, SHAPIRO, WATCHEL et al., 1986, p.694) e em crianças com baixo peso ao nascer (LIPKIN, ALTSHULER, GOLDBERG, 1992, citados por ROSSMAN et al., 1994, p.405). O atraso da linguagem tem sido considerado um fator preditivo importante de disfunções cognitivas no futuro, podendo ser um marcador de retardo mental ou de distúrbios de comunicação (CAPUTE et al., 1986, p.762). As crianças com atraso na linguagem necessitam de detecção e intervenção precoce para atingir um desenvolvimento máximo, dentro do seu potencial. (CAPUTE et al., 1978, p.852).

ROSSMAN et al., em 1994, compararam o desempenho de 328 crianças normais, com idades variando de 18 a 36 meses no Teste CAT/CLAMS e nas Escalas de Desenvolvimento de BAYLEY, e encontraram correlações significativas ente os dois métodos, além de demonstrar que a sensibilidade e o valor preditivo do teste melhoram com a idade (ROSSMAN et al., 1994, p.404, 408).

Uma vez que os distúrbios do desenvolvimento são relativamente comuns na população pediátrica em geral, o teste CAT/CLAMS pode ser útil no acompanhamento de crianças com risco de apresentar atraso no desenvolvimento. Este teste parece ser útil em separar crianças com desenvolvimento normal e anormal, além de definir grau e tipo de anormalidade (WACHTEL et al., 1994, p.414).

O teste CAT/CLAMS não deve ser utilizado isoladamente, mas como parte de uma avaliação do desenvolvimento neurológico. O seu valor para uso em pacientes menores do que 12 meses e com problemas motores mais graves ainda precisa ser determinado. A avaliação de uma criança em várias ocasiões pode ter maior valor preditivo sobre o desenvolvimento do que uma avaliação isolada (WACHTEL et al., 1994, p.414).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo originou-se de pacientes com HC diagnosticados pelo programa de triagem neonatal para HC e fenilcetonúria no Estado do Paraná.

Constituiu-se de 111 pacientes cujos valores de TSH, nos testes de rastreamento neonatal, foram superiores a 50 μ U/mL em uma amostra isolada, ou superiores a 20 μ U/mL em duas ou mais amostras.

Esses pacientes foram encaminhados para avaliação no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Setor de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Paraná (UFPR).

3.2 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Os pacientes detectados pelo rastreamento neonatal desde o início do programa (junho de 1990) até fevereiro de 1993 eram atendidos no ambulatório geral de Endocrinologia Pediátrica. Em março de 1993, com 22 pacientes em acompanhamento, foi estabelecido um protocolo (Anexo 1) e um ambulatório específico para atendimento desses pacientes. Implantou-se também um sistema de busca ativa dos pacientes que não compareciam às consultas. As primeiras consultas eram atendidas diariamente, em caráter de emergência.

Os pacientes foram acompanhados periodicamente de abril de 1993 a janeiro de 1995. Para efeitos deste estudo, no período de janeiro a julho de 1995, 88 pacientes foram submetidos a uma última avaliação clínica e laboratorial.

O roteiro padrão para obtenção dos dados analisados encontra-se no Anexo 2.

3.3 METODOLOGIA DO RASTREAMENTO

O Programa de Rastreamento Neonatal para Fenilcetonúria foi implantado em 1987, pelo Centro de Pesquisas da Fundação Ecumênica de Proteção ao

Excepcional (FEPE), em Curitiba-PR. Utilizou-se a infra-estrutura já existente para implantar o programa de triagem neonatal para HC em 1990.

Em junho de 1990 foi implantado um programa piloto, com dosagem de TSH, abrangendo somente recém-nascidos dos hospitais de Curitiba. Em 1991 estendeu-se para outras cidades, e em 1992 para todo o Estado.

3.3.1 Coleta e Envio do Material

O material foi obtido mediante coleta de sangue em papel-filtro (Schleicher & Schuell 2992[®]) por punção de calcanhar, pela equipe de enfermagem, nos hospitais e postos de saúde. Existe a recomendação no sentido da coleta ser feita o mais próximo possível da alta hospitalar. Naqueles casos em que a coleta foi feita antes de 48 horas de vida, foi necessário repetir o exame entre o segundo e o quinto dia de vida. Foram dadas instruções técnicas a respeito dos procedimentos e envio das amostras, remetidas duas vezes por semana, via correio, ao Centro de Pesquisas da FEPE, em Curitiba. Um exemplo de cartão para a coleta do sangue encontra-se no Anexo 3.

3.3.2 Realização dos Exames

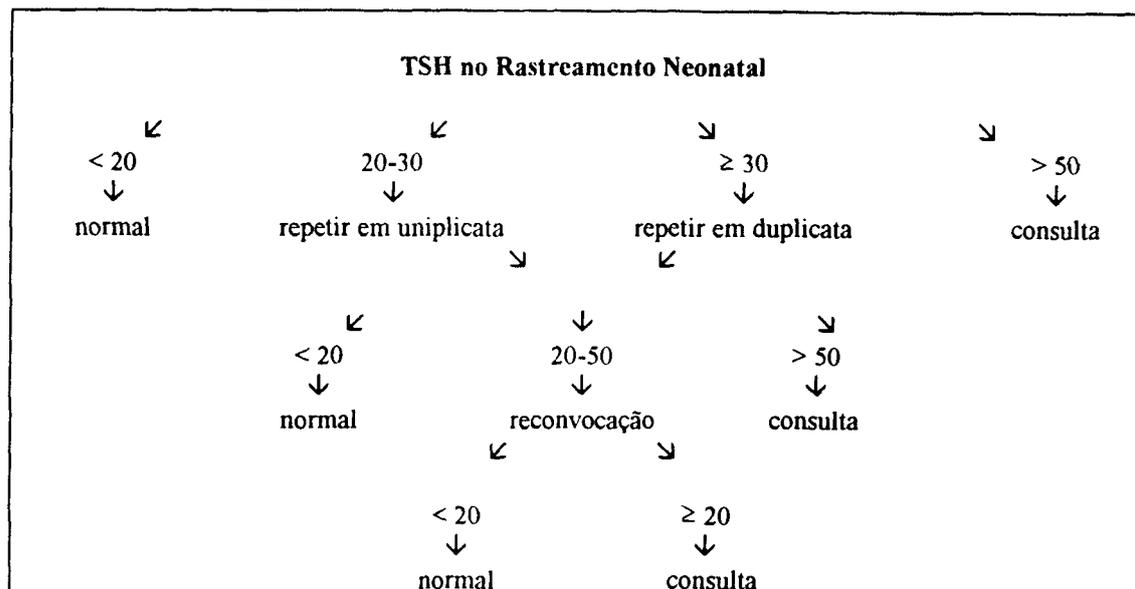
As dosagens de TSH foram realizadas no Laboratório do Centro de Pesquisas da FEPE.

O TSH é dosado em uniplicata, por kit DELFIA[®] hTSH neonatal, por ensaio imunofluorimétrico.

3.3.3 Interpretação dos Resultados

O valor de corte considerado foi 20 $\mu\text{U/mL}$. Nos pacientes com valores de TSH de 20 até 30 $\mu\text{U/mL}$, a dosagem era repetida em uniplicata, no mesmo papel-filtro; ou em duplicata quando o TSH fosse $\geq 30 \mu\text{U/mL}$. Os pacientes cujos valores de TSH após a repetição estivessem de 20 até 50 $\mu\text{U/mL}$ eram reconvocados para coleta de nova amostra. Pacientes com TSH $> 50 \mu\text{U/mL}$ em qualquer amostra, ou $> 20 \mu\text{U/mL}$ na reconvocação, eram encaminhados para avaliação médica (figura 2).

FIGURA 2 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DO TSH (EM $\mu\text{U}/\text{mL}$) NO RASTREAMENTO NEONATAL



3.3.4 Convocação e Encaminhamento

A convocação foi realizada pela equipe de Serviço Social da FEPE, que em todos os casos entra em contato com a família, utilizando os meios e recursos disponíveis. Se a família não for encontrada, várias entidades do município, além da Secretaria da Saúde, são acionadas para a localização da criança.

3.4 CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA E ACOMPANHAMENTO

3.4.1 Confirmação Diagnóstica

O atendimento inicial dos pacientes no Hospital de Clínicas compreendeu exame clínico e coleta de material para dosagem sérica de TSH, T_3 e T_4 . Os pacientes iniciavam o uso de $l-T_4$ na dose de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. Após 15 dias retornavam para verificação do resultado dos exames laboratoriais e avaliação clínica. Com valores de $\text{TSH} \geq 20 \mu\text{U}/\text{mL}$, mantinha-se o tratamento e o diagnóstico inicial era de hipotireoidismo congênito confirmado (HCC).

Com valores de $\text{TSH} < 20 \mu\text{U}/\text{mL}$, suspendia-se a medicação por 15 a 30 dias, e repetiam-se os exames. Enquanto se aguardava o resultado, reiniciava-se a medicação.

Se na repetição os valores de TSH, T_3 e T_4 fossem normais ($\text{TSH} < 10$

$\mu\text{U/mL}$ e $T_4 > 6,5 \mu\text{g/dL}$), a medicação era suspensa e os pacientes continuavam o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento psicomotor, recebendo alta após pelo menos mais duas dosagens hormonais normais, de acordo com a faixa etária. Estes pacientes recebiam o diagnóstico de hipotireoidismo congênito transitório (HCT). Os pacientes com $TSH < 20$ e $> 10 \mu\text{U/mL}$ eram classificados como HCC.

Nos pacientes com valores de $TSH < 20 \mu\text{U/mL}$, mas com manifestações clínicas compatíveis com hipotireoidismo, não se suspendia o tratamento e considerava-se como HCC.

3.4.2 Acompanhamento

Os pacientes com confirmação de HC mantinham a medicação e colhiam material para exames de controle após 15 dias de tratamento. Os pacientes retornavam mensalmente até 6 meses, bimestralmente de 6 meses a 1 ano, e a cada 3 a 4 meses após esta idade, para monitorar a dose de *l*- T_4 , crescimento e desenvolvimento psicomotor. Devido a dificuldades sócio-econômicas dos pacientes, os retornos nem sempre puderam obedecer a essa periodicidade.

TSH , T_3 e T_4 eram determinados a cada 2 ou 3 consultas. A dose de *l*-tiroxina era ajustada com o objetivo de manter o T_4 sérico entre 10 e 16 $\mu\text{g/dL}$ e o TSH abaixo de 10 $\mu\text{U/mL}$, e de acordo com os sinais e sintomas clínicos e dados antropométricos.

Para confirmação diagnóstica, a partir de 2 anos e 6 meses de idade, os pacientes tiveram a *l*-tiroxina suspensa durante 30 a 45 dias. Após este período, foram realizadas a avaliação clínica, a coleta de material para dosagem de T_4 e TSH , e cintilografia de tireóide. Após a realização dos exames, a medicação era reiniciada.

Por ocasião da última avaliação, entre janeiro e julho de 1995, os pacientes foram submetidos a uma reavaliação clínica e laboratorial. Os pacientes com HCT que já haviam recebido alta foram reconvocados para esta avaliação.

3.5 MÉTODOS LABORATORIAIS

As amostras de sangue para dosagem sérica de TSH , T_3 e T_4 , antes do início do tratamento e para ajuste da dose de *l*- T_4 eram colhidas no dia da consulta, geralmente 6

horas após a ingestão de *l*-T₄. O soro era separado e congelado a -20°C até a realização dos dosagens, pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas-UFPR. O T₃ e T₄ eram determinados por radioimunoensaio (kit DPC®), e o TSH por método imunorradiométrico (kit Serono®, valor de referência: 0,4 - 4 µU/mL).

Na última avaliação realizada, todos os pacientes em acompanhamento foram submetidos à coleta de sangue para realização de hemograma e dosagens de TSH, T₃ e T₄. O sangue para o hemograma foi colhido em tubo com EDTA, para a determinação de hemoglobina, hematócrito e volume corpuscular médio, no laboratório de hematologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Os valores de referência utilizados para interpretação dos valores hematimétricos foram os propostos por DALLMAN, 1977 (DALLMAN, 1977, citado por NATHAN, OSKI, 1992, ap. iii). O soro para as dosagens hormonais foi estocado a -20°C. As dosagens de TSH, T₃ e T₄ foram realizadas no laboratório do Centro de Pesquisas da FEPE, em duplicata, por ensaio imunofluorimétrico, kit Delfia®. Para controle, as dosagens de T₄ e TSH foram realizadas também no Laboratório Fleury, em São Paulo; o T₄ por fluoroimunoensaio, e o TSH por ensaio imunofluorimétrico.

Os pacientes realizaram radiografias de mãos e punhos para determinação da idade óssea, que foi avaliada pelo método de GREULICH E PYLE, por uma radiologista pediátrica.

A cintilografia de tireóide foi realizada no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas - UFPR. Utilizou-se como traçador o ¹³¹I na dose média de 60 µCi, administrado em jejum. Os valores de captação de iodo foram determinadas somente após 24 horas na maioria dos pacientes, já que o colimador utilizado não era o ideal para crianças, e a contaminação residual da cavidade oral falsearia o resultado da captação de duas horas. O mapeamento foi realizado com 24 horas.

3.6 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Em todas as consultas os pacientes foram submetidos à avaliação de peso, estatura e perímetro cefálico. A avaliação de estatura foi realizada com a criança em decúbito dorsal até 2 anos de idade, e em pé nas crianças acima desta idade.

O escore Z (desvio padrão) da estatura e peso foi utilizado para cálculos estatísticos por representar melhor a situação dos pacientes. Os escores Z da estatura e do peso foram obtidos por meio do programa Epi Info versão 5.0, utilizando-se os parâmetros do NCHS (*National Center of Health Statistics*), da Organização Mundial de Saúde.

3.7 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

Por ocasião da última consulta médica, os pacientes foram submetidos ao Teste CAT/CLAMS para avaliação do desenvolvimento psicomotor (Anexo 4). Obteve-se o consentimento dos pais para tal avaliação. Essa etapa do estudo foi realizada em conjunto com um professor de neuropediatria do Hospital de Clínicas. O teste foi elaborado para ser usado por pediatras e neuropediatras, como uma forma de triagem para determinar quais crianças devem ser submetidas a uma avaliação mais aprofundada. Ele fornece um quociente de desenvolvimento e consiste em duas partes: a primeira baseia-se na observação da criança e em dados fornecidos pelos pais para verificação de habilidades de linguagem; a segunda baseia-se na observação da criança no manuseio de brinquedos pedagógicos para avaliação de habilidades viso-motoras.

3.7.1 Critérios de Exclusão

- a) Idade menor do que 3 meses;
- b) presença de doenças associadas que prejudiquem o desempenho da criança: prematuridade; retardo de crescimento intra-útero; hipóxia perinatal grave; desnutrição e deprivação psicossocial grave; síndrome genética associada; crise convulsiva e anemia grave (definida como hemoglobina inferior a 7 $\mu\text{g/dL}$);
- c) recusa da criança ou dos pais à realização do teste.

3.7.2 Grupo Controle

Os resultados da avaliação do desenvolvimento psicomotor dos pacientes com HC foram comparados com os resultados obtidos a partir de um grupo controle.

Foram selecionadas crianças normais, pareadas com os pacientes um a um, de acordo com sexo, idade, escolaridade materna e renda familiar per capita. Foram avaliadas crianças de três diferentes locais: creches da Prefeitura Municipal de Curitiba, Creche dos Funcionários do Hospital de Clínicas-UFPR e Ambulatório de Puericultura do Hospital de Clínicas. Estes locais foram selecionados pelo grande número de crianças de diversas idades, e que realizavam acompanhamento pediátrico no Hospital de Clínicas ou Unidades de Saúde.

Após o consentimento da instituição, foi feita uma pré-seleção por idade e sexo. Em relação à idade, considerou-se adequada para o pareamento uma diferença que não fosse superior a 3 meses, nas crianças maiores de 1 ano, e até 1 mês para crianças menores de 1 ano.

Foram incluídas apenas crianças que haviam realizado testes de triagem neonatal para HC.

A seguir, os pais destas crianças recebiam uma comunicação por escrito explicando os objetivos do estudo. Realizou-se uma anamnese abrangendo doenças pregressas ou atuais que pudessem prejudicar a avaliação. Foram obtidos também dados de escolaridade materna e renda familiar per capita. Após esta etapa, as crianças que preenchessem todos os critérios e pudessem ser pareados com algum dos pacientes da população de estudo, eram submetidas ao teste na própria creche ou Ambulatório de Puericultura, sempre com a presença dos pais ou de alguém responsável. Todos os pais assinaram um termo de consentimento (Anexo 5).

3.8 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o *software* Statgraphics Plus versão 7.1 do Laboratório de Estatística da Universidade Federal do Paraná.

Utilizou-se a estatística descritiva para apresentação dos dados. O teste do qui-quadrado foi empregado para a comparação entre variáveis discretas: renda familiar; escolaridade materna; idade na primeira consulta (separada por classes); interrupção do uso da medicação; ocorrência de T₄ baixo ou TSH elevado e uso

irregular da medicação. Para a análise da associação entre variáveis contínuas, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

Para a análise do resultado do teste aplicado para avaliar o desenvolvimento psicomotor, utilizou-se o teste t de Student para amostras pareadas, para a comparação entre as médias do grupo de estudo e do grupo controle; e o teste t de Student para análise de duas amostras para comparação entre os pacientes com HCC e HCT. Utilizou-se também o teste t de Student para amostras pareadas para a comparação entre a idade óssea e a idade cronológica dos pacientes na última consulta.

Empregou-se a análise da variância para a comparação das médias dos escores dos pacientes de acordo com duas variáveis discretas (idade na primeira consulta maior ou menor que 1 mês, T₄ inicial maior ou menor do que 2 µg/dL, relato de suspensão do tratamento por 2 semanas ou mais, presença ou não de sinais de hipotireoidismo ou hipertireoidismo na última avaliação). A análise de contrastes *a priori* foi utilizada para comparar as médias dos escores com variáveis discretas que dividiam os pacientes em vários grupos (renda familiar per capita e escolaridade materna).

Em todas as situações o nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DO PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ

4.1.1 Abrangência e Evolução do Programa

O programa de rastreamento neonatal no Estado do Paraná teve uma abrangência crescente desde a sua implantação, em junho de 1990, conforme se pode ver na tabela 1. Em 1994, o número de recém-natos triados foi superior ao número fornecido pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), que é derivado do número de recém-nascidos registrados em cartório. Isto indica que o rastreamento neonatal inclui crianças que não foram registradas em cartório.

TABELA 1 - NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS E DE EXAMES REALIZADOS NO ESTADO, PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO AVALIADA, CASOS DETECTADOS E ATENDIDOS E PREVALÊNCIA-1990-95

ANO	NASCIDOS VIVOS ⁽¹⁾	RECÉM-NATOS TRIADOS	PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO AVALIADA	CASOS DETECTADOS	CASOS ATENDIDOS	PREVALÊNCIA
1990	172.399	⁽²⁾ 4.092	-	0	0	-
1991	170.556	41.149	24,1%	04	04	1/10.287
1992	171.353	149.553	87,3%	20	16	1/7.478
1993	171.212	156.637	91,5%	27	24	1/5.801
1994	176.896	177.015	100,1%	50	48	1/3.540
1995	-	⁽³⁾ 78.080	-	19	19	1/4.110
TOTAL	-	606.526	-	120	111	1/5.054

(1) FONTE: IBGE - Estatísticas do Registro Civil.

(2) A partir de junho de 1990, atingindo somente a cidade de Curitiba.

(3) Até maio de 1995.

Apenas nove das 120 crianças detectadas não foram avaliadas no Ambulatório do Hospital de Clínicas. Destas, três correspondem a crianças que foram a óbito antes da comunicação do resultado do teste, três optaram por tratamento em outro serviço e três não foram localizadas.

4.1.2 Dados do Rastreamento Neonatal da População Atendida

Entre os pacientes detectados, 87,5% (91) colheram a amostra de sangue para o exame em hospital. O restante colheu a amostra de sangue em Unidades de Saúde.

Em 18,9 % dos pacientes foi necessário realizar mais de 1 teste de rastreamento antes do encaminhamento.

A idade média da coleta da primeira amostra de sangue foi de 0,39 meses, e a idade média da primeira convocação para consulta médica foi de 1,29 meses, conforme mostra a tabela 2.

TABELA 2 - IDADE DOS PACIENTES NA COLETA DA AMOSTRA DE SANGUE PARA O EXAME E IDADE EM QUE A FAMÍLIA RECEBEU A PRIMEIRA CONVOCAÇÃO PARA CONSULTA MÉDICA OU PARA COLHER NOVA AMOSTRA DE SANGUE

IDADE ⁽¹⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP ⁽²⁾	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
Na primeira coleta	0,39	0,23	0,62	0,03	4,6	111
Na primeira convocação	1,29	1,00	0,87	0,33	5,5	109

(1) Em meses.

(2) Desvio padrão.

4.1.3 Procedência dos Pacientes Detectados

No Anexo 6 encontra-se um mapa do Estado do Paraná sinalizando a procedência dos pacientes do estudo.

Entre os pacientes estudados, 18,9% (21) eram procedentes da cidade de Curitiba, 11,7% (13) da Região Metropolitana de Curitiba e 69,4% (77) de outras cidades do Estado do Paraná

4.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DOS PACIENTES AVALIADOS

4.2.1 Composição Familiar

A idade média dos pais no momento da primeira consulta era 28,3 anos e a idade média das mães era 25,3 anos. O número médio de irmãos era 1,1.

4.2.2 Escolaridade dos Pais

A tabela 3 mostra que mais de 60% dos pais não completaram o primeiro grau, e somente uma minoria tem segundo ou terceiro grau.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO A ESCOLARIDADE PATERNA E MATERNA

ESCOLARIDADE	ESCOLARIDADE PATERNA		ESCOLARIDADE MATERNA	
	Abs.	%	Abs.	%
Analfabeto	8	7,8	11	10,1
1º grau incompleto	59	57,3	63	57,8
1º grau completo	16	15,5	12	11,1
2º grau incompleto	1	1,0	7	6,4
2º grau completo	15	14,5	11	10,1
3º grau incompleto	1	1,0	1	0,9
3º grau completo	3	2,9	4	3,6
TOTAL ⁽¹⁾	103	100,0	109	100,0

(1) Dado de escolaridade paterna não obtido em 8 pacientes e de escolaridade materna em 2 pacientes.

4.2.3 Renda Familiar

A tabela 4 demonstra que 36,1% das famílias têm uma renda familiar menor do que 0,5 salários mínimos per capita.

TABELA 4 - RENDA FAMILIAR MENSAL PER CAPITA

RENDA ⁽¹⁾	Abs.	%
< 0,5 salários mínimos	39	36,1
0,5 - 1 salários mínimos	36	33,3
1 - 2 salários mínimos	18	16,7
≥ 2 salários mínimos	15	13,9
TOTAL ⁽²⁾	108	100,0

(1) Renda familiar mensal per capita em salários mínimos.

(2) Dado não obtido em 3 pacientes.

Se analisada a correlação entre a renda familiar e a escolaridade paterna e materna, observa-se uma relação diretamente proporcional, conforme demonstram as tabelas 5 e 6. O teste do qui-quadrado mostrou uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre estas variáveis.

TABELA 5 - RENDA FAMILIAR PER CAPITA, SEGUNDO A ESCOLARIDADE PATERNA

RENDA ⁽¹⁾	ESCOLARIDADE PATERNA							
	Analfabeto		1º Grau		2º Grau		3º Grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
< 0,5	8	100	26	35,1	2	12,4	0	-
0,5-2	0	-	43	58,1	7	43,8	1	25
≥ 2	0	-	5	6,8	7	43,8	3	75
TOTAL ⁽²⁾	8	100	74	100,0	16	100,0	4	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: $p < 0,001$.

(1) Em salários mínimos.

(2) Dado não obtido em 9 pacientes.

TABELA 6 - RENDA FAMILIAR PER CAPITA, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

RENDA ⁽¹⁾	ESCOLARIDADE MATERNA							
	Analfabeto		1º Grau		2º Grau		3º Grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
< 0,5	8	72,7	29	39,2	2	11,2	0	-
0,5-2	3	27,3	43	58,1	8	44,4	0	-
≥ 2	0	-	2	2,7	8	44,4	5	100
TOTAL ²	11	100,0	74	100,0	18	100,0	5	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: $p < 0,001$.

(1) Em salários mínimos.

(2) Dado não obtido em 3 pacientes.

4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO

4.3.1 Características Gerais

4.3.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico inicial dos pacientes encontra-se na tabela 7. Em 86,5% dos pacientes encaminhados pelos testes de rastreamento, o diagnóstico de hipotireoidismo foi confirmado inicialmente.

TABELA 7 - DIAGNÓSTICO INICIAL DOS PACIENTES

DIAGNÓSTICO	Abs.	%
Hipotireoidismo Congênito Confirmado (HCC)	96	86,5
Hipotireoidismo Congênito Transitório (HCT)	15	13,5
TOTAL	111	100,0

4.3.1.2 Idade dos pacientes na primeira consulta

Observa-se na tabela 8 que a idade média dos pacientes na primeira consulta foi de 1,88 meses.

TABELA 8 -IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA

DIAGNÓSTICO	IDADE ⁽¹⁾ NA PRIMEIRA CONSULTA					
	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Número
HCC	1,74	1,31	1,40	0,46	10	96
HCT	2,75	1,46	3,91	0,56	16	15
TOTAL	1,88	1,40	1,94	0,46	16	111

(1) Em meses.

Na tabela 9 observa-se que a idade média na primeira consulta passou de 1,96 meses em 1991 (com apenas 4 pacientes) e 2,07 meses em 1992, para 1,53 e 1,6 meses em 1994 e 1995, respectivamente.

TABELA 9 - IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA EM CADA ANO-1991-95

ANO	IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA ⁽¹⁾					
	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Número
1991	1,96	2,01	0,25	1,60	2,02	4
1992	2,07	1,40	1,70	0,76	6,36	16
1993	2,66	1,60	3,20	0,83	16,00	24
1994	1,53	1,16	1,47	0,46	10,00	48
1995 ⁽²⁾	1,60	1,46	0,72	0,50	3,63	19

(1) Em meses.

(2) Até maio.

Na tabela 10, pode-se observar que em todas as faixas de escolaridade materna, a maioria dos pacientes foi avaliada entre 1 e 3 meses de idade, não havendo associação estatisticamente significativa entre os grupos (teste do qui-quadrado). Entretanto, houve uma tendência de aumento da proporção de crianças atendidas antes de 1 mês de vida à medida que aumenta o grau de escolaridade materna.

TABELA 10 - IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

IDADE ⁽¹⁾	ESCOLARIDADE MATERNA							
	Analfabeto		1º Grau		2º Grau		3º Grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
< 1	1	9,1	16	21,3	5	27,8	2	40
1-3	8	72,7	51	68,0	12	66,7	3	60
≥ 3	2	18,2	8	10,7	1	5,5	0	-
TOTAL ⁽²⁾	11	100,0	75	100,0		100,0	5	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

(1) Em meses.

(2) Dado não obtido em 2 pacientes.

Em todas as faixas de renda familiar, a maior parte dos pacientes foi avaliada entre 1 e 3 meses de vida, sem associação estatisticamente significativa entre os grupos (teste do qui-quadrado). Entretanto, observa-se na tabela 11 que nas famílias que possuem renda familiar per capita maior ou igual a 2 salários mínimos, todos os pacientes compareceram à primeira consulta antes de 3 meses de vida.

TABELA 11 - IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

IDADE ⁽¹⁾	RENDA FAMILIAR PER CAPITA ⁽²⁾					
	< 0,5 salários mínimos		0,5-2 salários mínimos		≥ 2 salários mínimos	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
< 1	6	15,4	13	24,1	5	33,3
1-3	26	66,7	37	68,5	10	66,7
≥ 3	7	17,9	4	7,4	0	-
TOTAL ⁽³⁾	39	100,0	54	100,0	15	100,0

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.:

(1) Em meses.

(2) Em salários mínimos.

(3) Dado não obtido em 3 pacientes.

4.3.1.3 Sexo

A distribuição dos pacientes por sexo encontra-se na tabela 12.

Há um evidente predomínio do sexo feminino entre os pacientes com hipotireoidismo confirmado.

TABELA 12 - FREQUÊNCIA DOS PACIENTES POR SEXO

SEXO	HCC		HCT		TOTAL	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Masculino	29	30,2	7	46,7	36	32,4
Feminino	67	69,8	8	53,3	75	67,6
TOTAL	96	100,0	15	100,0	111	100,0

4.3.2 Manifestações Clínicas

A maioria dos pacientes (86,5%) já apresentava manifestações clínicas de hipotireoidismo à época da primeira avaliação, principalmente nos casos de HCC, conforme mostra a tabela 13.

TABELA 13 - PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA PRIMEIRA CONSULTA EM UMA AVALIAÇÃO DIRIGIDA

PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	HCC		HCT		TOTAL	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	89	92,7	7	46,7	96	86,5
Não	7	7,3	8	53,3	15	13,5
TOTAL	96	100,0	15	100,0	111	100,0

A tabela 14 mostra que entre os pacientes que realizaram pelo menos uma consulta médica antes do diagnóstico laboratorial, somente em 4 crianças (6,9%) houve suspeita clínica de hipotireoidismo.

TABELA 14 - SUSPEITA CLÍNICA DE HIPOTIREOIDISMO ANTES DO DIAGNÓSTICO PELO TESTE DE RASTREAMENTO EM PACIENTES COM CONSULTA MÉDICA PRÉVIA

SUSPEITA CLÍNICA	HCC		HCT		TOTAL	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	3	5,8	1	16,7	4	6,9
Não	49	94,2	5	83,3	54	93,1
TOTAL	52	100,0	6	100,0	58	100,0

Os sinais e sintomas clínicos mais freqüentemente evidenciados em uma avaliação clínica dirigida foram hérnia umbilical, choro rouco e macroglossia/protusão lingual. A icterícia prolongada apareceu com menor freqüência, porém somente nos casos de hipotireoidismo confirmado.

O número de pacientes e a freqüência do aparecimento de cada sinal ou sintoma figuram na tabela 15.

TABELA 15 - SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS PRESENTES NA PRIMEIRA CONSULTA

SINAIS E SINTOMAS	TOTAL		HCC		HCT	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Hérnia Umbilical	73	65,2	69	71,9	4	25,0
Choro Rouco	46	41,1	45	46,9	1	6,3
Obstipação	44	39,3	41	42,7	3	18,8
Macroglossia/Protusão Lingual	41	36,6	39	40,6	2	12,5
Fontanela Posterior Ampla ⁽¹⁾	39	34,8	38	39,6	1	6,3
Pele Infiltrada	33	29,5	32	33,3	1	6,3
Livedo Reticularis	31	27,7	31	32,3	-	-
Icterícia Prolongada ⁽²⁾	28	25,0	28	29,2	-	-
Dificuldade às Mamadas	26	23,2	26	27,1	-	-
Hipoatividade	24	21,4	23	24,0	1	6,3
Palidez	21	18,8	20	20,8	1	6,3
Pele Fria	20	17,9	19	19,8	1	6,3
Hipotonia	19	17,0	18	18,8	1	6,3
Bócio	-	-	-	-	-	-

(1) > 1 cm.

(2) Mais de 7 dias.

A tabela 16 mostra que o número médio de sinais e sintomas clínicos por paciente foi maior nos casos de HCC.

TABELA 16 - NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS DE HIPOTIREOIDISMO POR PACIENTE

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO DE PACIENTES
HCC	4,5	4	2,8	0	11	96
HCT	1,1	0	1,9	0	7	15

4.3.3 Presença de Anomalias Congênicas Associadas

Entre os pacientes com hipotireoidismo confirmado, 9 (9,4%) apresentavam algum tipo de anomalia congênita associada. A cardiopatia congênita foi a mais freqüente (5 pacientes). Em uma criança houve associação de lábio leporino, fenda palatina, microftalmia, catarata e cardiopatia congênita. O restante dos pacientes apresentava: meningocele, hidrocefalia, polidactilia e luxação congênita de quadril.

4.3.4 Antecedentes Gestacionais

Em 28,6% dos pacientes com hipotireoidismo transitório houve relato de uso de medicação contendo iodo durante a gestação, por via oral, como mostra a tabela 17.

TABELA 17 - HISTÓRIA DE INGESTÃO DE MEDICAMENTO CONTENDO IODO DURANTE A GESTAÇÃO

INGESTÃO DE IODO	TOTAL		HCC		HCT	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	5	4,7	1	1,1	4	28,6
Não	102	95,3	92	98,9	10	71,4
TOTAL ⁽¹⁾	107	100,0	93	100,0	14	100,0

(1) Dado não obtido em 4 pacientes.

4.3.5 Antecedentes Perinatais

Dos casos de HCT, 26,7% correspondiam a crianças que nasceram prematuras, conforme mostra a tabela 18.

TABELA 18 - IDADE GESTACIONAL RELATADA

IDADE GESTACIONAL	TOTAL		HCC		HCT	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Termo	102	91,9	91	94,8	11	73,3
Pré-termo	9	8,1	5	5,2	4	26,7
Pós-termo	0	-	0	-	0	-
TOTAL	111	100,0	96	100,0	15	100,0

A proporção de pacientes que nasceram de parto cesariano foi maior nos casos de HCT (66,7%) do que nos pacientes com HCC (45,8%).

4.3.6 História Familiar

Em nenhum caso houve história de hipotireoidismo nos pais e irmãos.

4.3.7 Dados Laboratoriais

O valor médio do TSH no teste de rastreamento prévio ao encaminhamento foi 165,4 $\mu\text{U/mL}$, como se pode observar na tabela 19.

TABELA 19 - VALORES DE TSH ($\mu\text{U/mL}$)⁽¹⁾ NO TESTE DE RASTREAMENTO

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	172,9	174,6	67,8	34,1	250	96
HCT	117,8	90,0	65,8	56,3	250	15
TOTAL	165,4	154,8	69,8	34,1	250	111

(1) TSH dosado por ensaio imunofluorimétrico, valor de referência: < 20 $\mu\text{U/mL}$.

O valor médio de TSH na primeira consulta foi 83,1 nos casos de HCC e 8,1 $\mu\text{U/mL}$ nos casos de HCT. Apenas 1 paciente apresentou um valor de TSH menor do que 20 $\mu\text{U/mL}$ e com manifestações clínicas sugestivas de hipotireoidismo, sendo classificado como HCC. Cinco pacientes classificados como HCT apresentavam valores de TSH entre 10 e 20 $\mu\text{U/mL}$ (11,9; 15,59; 10,74; 17,68 e 11,07 $\mu\text{U/mL}$). Destes pacientes, apenas 1 persistiu com valores de TSH entre 10 e 20 $\mu\text{U/mL}$. Os valores de T_4 foram constantemente normais (tabela 2 do Anexo 8).

TABELA 20 - VALORES DE TSH ($\mu\text{U/mL}$)⁽¹⁾ NA AVALIAÇÃO SÉRICA NA PRIMEIRA CONSULTA⁽²⁾

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO ⁽³⁾
HCC	83,1	69,1	45,3	9,4	200	85
HCT	8,1	6,9	4,7	1,8	17,7	15
TOTAL	71,9	63,2	49,7	1,8	200,0	100

(1) TSH dosado por ensaio imunorradiométrico.

(2) Idade na primeira consulta encontra-se na tabela 8.

(3) Dado não obtido em 9 pacientes.

De acordo com a tabela 21, a maior parte dos pacientes apresentou valores de T_3 na primeira consulta normal ou elevado.

TABELA 21 - VALORES DE T_3 (ng/dL)⁽¹⁾ NA AVALIAÇÃO SÉRICA NA PRIMEIRA CONSULTA⁽²⁾

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO ⁽³⁾
HCC	117,6	105,7	79,9	5,3	381,7	87
HCT	196,9	198,4	50,3	70,6	262,6	14
TOTAL	128,6	116,6	81,1	5,3	381,7	101

(1) T_3 dosado por radioimunoensaio.

(2) Idade na primeira consulta encontra-se na tabela 8.

(3) Dado não obtido em 10 pacientes.

O valor médio do T_4 na primeira consulta foi 2,9 $\mu\text{g/dL}$ nos casos de HCC e 9,4 $\mu\text{g/dL}$ nos casos de HCT, como mostra a tabela 22.

TABELA 22 - VALORES DE T_4 ($\mu\text{g/dL}$)⁽¹⁾ NA AVALIAÇÃO SÉRICA NA PRIMEIRA CONSULTA⁽²⁾

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO ⁽³⁾
HCC	2,9	2,1	2,5	0,1	12,0	88
HCT	9,4	8,7	2,3	6,6	14,2	15
TOTAL	3,8	2,5	3,4	0,1	14,2	103

(1) T_4 dosado por radioimunoensaio.

(2) Idade na primeira consulta encontra-se na tabela 8.

(3) Dado não obtido em 8 pacientes.

4.4 TRATAMENTO

Nos pacientes que iniciaram o tratamento na primeira consulta, a dose média de *l*-T₄ foi de 11,7 µg/Kg de peso, como se pode observar na tabela 23.

TABELA 23 - DOSE INICIAL DE *l*-T₄ (µg/Kg)

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO ⁽¹⁾
HCC	11,6	11,6	2,4	5,0	19,2	93
HCT	13,3	13,2	3,4	7,5	17,5	8
TOTAL	11,7	11,5	2,6	5,0	19,2	101

(1) Dado não obtido em 10 pacientes (corresponde a 7 pacientes em que havia suspeita de HCT e optou-se por aguardar o resultado das dosagens hormonais, e 3 pacientes em que não se obteve o peso corpóreo na primeira consulta).

Na tabela 1 do Anexo 7 está representada a correlação entre as características clínico-laboratoriais iniciais. Os coeficientes de correlação de Pearson mostram tendência de relação inversa dos valores iniciais de T₄ com os valores iniciais de TSH e o número de manifestações clínicas ao diagnóstico. Os valores iniciais de T₃ e T₄ mostram uma relação diretamente proporcional ($p < 0,05$).

4.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

A maior parte dos dados evolutivos foi avaliada em apenas 83 pacientes. Os 28 restantes correspondem a pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo transitório (15) e pacientes com menos de 3 meses de idade (13). Nos pacientes com idade menor do que 3 meses, o período de acompanhamento foi considerado muito curto.

Todos os pacientes com diagnóstico inicial de HCT permaneceram sem tratamento e clinicamente eutireoidianos, com valores de T₃ e T₄ normais (tabela 2 do Anexo 8).

4.5.1 Resposta ao Tratamento

O tempo médio para o desaparecimento de sinais e sintomas clínicos foi de 1,75 meses, conforme mostra a tabela 24. O sinal clínico que esteve presente por um período maior de tempo foi a hérnia umbilical.

TABELA 24 - TEMPO⁽¹⁾ PARA O DESAPARECIMENTO DE SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO ⁽²⁾
HCC	1,81	1,56	1,13	0,46	6,33	75
HCT	1,14	1,00	0,64	0,43	1,96	7
TOTAL	1,75	1,53	1,11	0,43	6,33	82

(1) Em meses.

(2) 14 pacientes não apresentavam tempo de evolução suficiente para avaliar desaparecimento de manifestações clínicas, e 15 pacientes não apresentavam manifestações clínicas.

Na tabela 25, pode-se observar que, nos pacientes com HCC, o tempo médio de normalização do T₄ após o início do tratamento foi de 1,32 meses e do TSH foi 1,83 meses.

TABELA 25 - TEMPO⁽¹⁾ DE NORMALIZAÇÃO DO T₄ (T₄ ≥ 10 µg/dL) E DO TSH (TSH < 10 µU/mL)

T ₄ e TSH	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
T ₄	1,32	0,93	1,05	0,4	6,33	⁽²⁾ 81
TSH	1,83	1,13	1,90	0,4	12,40	⁽³⁾ 70

(1) Em meses.

(2) Dado não obtido em 2 pacientes.

(3) Dado não obtido em 13 pacientes.

Na tabela 2 do Anexo 7 está representada a correlação entre as características clínico-laboratoriais iniciais e o tempo para normalização clínica e laboratorial. Os coeficientes de correlação de Pearson, apesar de baixos, sugerem uma tendência de correlação somente entre os valores iniciais de TSH e o tempo de normalização clínica e entre o número de manifestações clínicas e o tempo de normalização do T₄ ($p < 0,05$).

4.5.2 Adesão ao Tratamento

Durante o acompanhamento dos pacientes, detectou-se que pelo menos 21 % interromperam o tratamento espontaneamente por um período maior ou igual a três semanas, como mostra a tabela 26.

TABELA 26 - PACIENTES QUE INTERROMPERAM O TRATAMENTO ESPONTANEAMENTE POR MAIS DE 2 SEMANAS

INTERRUPÇÃO NO TRATAMENTO ≥ 2 SEMANAS	Abs.	%
Sim	17	21
Não	64	79
TOTAL ⁽¹⁾	81	100

(1) Dado não obtido em 2 pacientes.

Na tabela 27 pode-se evidenciar que entre os pacientes cujas mães são analfabetas, 70% teve interrupção do tratamento. Já entre os pacientes cujas mães têm 2° e 3° grau, esta proporção foi de 15,4 e 0%, respectivamente. O teste do qui-quadrado mostrou uma associação estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

TABELA 27 - RELATO DE INTERRUPÇÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

INTERRUPÇÃO ≥ 2 SEMANAS	ESCOLARIDADE MATERNA							
	Analfabeto		1º grau		2º grau		3º grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	7	70	7	12,7	2	15,4	0	-
Não	3	30	48	87,7	11	84,6	2	100
TOTAL ⁽¹⁾	10	100	55	100,0	13	100,0	2	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: $p < 0,001$.

(1) Dado não obtido em 3 pacientes.

Se analisada a associação entre a interrupção da medicação e a renda familiar, pode-se observar na tabela 28 que, no grupo com renda familiar per capita menor do que 0,5 salários mínimos, a proporção de interrupção da medicação foi maior do que nas outras faixas de renda. O teste do qui-quadrado não mostrou uma associação estatisticamente significativa. Porém, o valor do p foi de 0,05, no limite do nível de significância estabelecido.

TABELA 28 - RELATO DE INTERRUPÇÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA⁽¹⁾

INTERRUPÇÃO ≥ 2 SEMANAS	RENDA FAMILIAR PER CAPITA					
	< 0,5		0,5-2		≥ 2	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	10	32,3	6	15,4	0	-
Não	21	67,7	33	84,6	10	100
TOTAL ⁽²⁾	31	100,0	39	100,0	10	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: $p = 0,05$.

(1) Em salários mínimos.

(2) Dado não obtido em 3 pacientes.

4.5.3 Evolução dos Dados Laboratoriais

A tabela 29 mostra que, após a segunda consulta, a média de TSH manteve-se abaixo de 10 $\mu\text{U/mL}$. Entretanto, até os 18 meses, houve pacientes com valores de TSH maiores do que 40 $\mu\text{U/mL}$.

TABELA 29 - VALORES DE TSH (EM $\mu\text{U/mL}$)⁽¹⁾ NAS VÁRIAS IDADES

IDADE ⁽²⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
⁽³⁾	19,0	6,80	27,9	0,02	136,3	69
3	5,6	0,70	13,5	0,03	67,9	30
6	4,9	0,80	9,3	0,02	44,0	32
9	7,4	0,20	19,5	0,02	88,8	26
12	7,4	0,70	16,4	0,02	64,0	18
18	4,5	0,10	12,0	0,02	50,0	19
24	0,8	0,20	2,1	0,02	8,3	15
30	2,3	0,02	5,7	0,02	13,9	6

(1) TSH dosado por método imunorradiométrico.

(2) Em meses.

(3) TSH na 2^a consulta.

Os valores do T₃ nas várias idades encontram-se representados na tabela 30.

TABELA 30 - VALORES DE T₃ (EM ng/dL)⁽¹⁾ NAS VÁRIAS IDADES

IDADE ⁽²⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
⁽³⁾	186,7	171,0	68,4	99,0	541,1	68
3	215,1	211,6	64,2	96,1	366,5	28
6	194,1	166,6	79,9	88,8	534,2	30
9	197,6	175,7	58,1	113,0	365,1	24
12	177,9	172,5	49,4	100,9	255,9	14
18	179,8	188,8	49,4	74,0	256,8	18
24	196,5	196,0	58,7	109,2	284,2	14
30	205,6	204,5	33,7	150,6	246,9	6

(1) T₃ dosado por radioimunoensaio.

(2) Em meses.

(3) T₃ na 2^a consulta.

A tabela 31 mostra que o valor médio de T₄ nas várias idades manteve-se entre 13 e 15,4 $\mu\text{g/dL}$.

TABELA 31 - VALORES DE T₄ (EM $\mu\text{g/dL}$)⁽¹⁾ NAS VÁRIAS IDADES

IDADE ⁽²⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
⁽³⁾	13,3	12,6	4,0	2,9	22,8	69
3	15,4	15,7	3,6	8,3	23,4	30
6	14,9	15,4	4,0	6,8	21,7	30
9	14,6	15,5	4,1	8,1	21,9	27
12	14,1	14,6	4,1	6,4	20,9	17
18	13,0	13,3	4,0	5,5	20,0	18
24	14,1	14,1	5,3	5,3	22,6	14
30	13,9	16,0	4,3	7,2	17,2	6

(1) T₄ dosado por radioimunoensaio.

(2) Em meses.

(3) T₄ na 2^a consulta.

A tabela 32 mostra que 20% dos pacientes avaliados apresentaram durante o tratamento pelo menos 1 valor de TSH > 10 μ U/mL e 31,7% apresentaram T_4 < 10 μ g/dL.

TABELA 32 - PACIENTES QUE APRESENTARAM, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, TSH > 10 μ U/mL OU T_4 < 10 μ g/dL

OCORRÊNCIA	TSH > 10 mU/L		T_4 < 10 μ g/dL	
	Abs.	%	Abs.	%
Sim	12	20	19	31,7
Não	48	80	41	68,3
Total ⁽¹⁾	60	10	60	100,0

(1) Dado não obtido em 23 pacientes.

A análise da associação entre o nível de escolaridade materna e a ocorrência de valores de TSH > 10 μ U/mL na evolução (tabela 33) não foi estatisticamente significativa (teste do qui-quadrado).

TABELA 33 - OCORRÊNCIA DE TSH > 10 μ U/mL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

TSH > 10 μ U/mL	ESCOLARIDADE MATERNA							
	Analfabeto		1º grau		2º grau		3º grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	1	14,3	10	24,4	1	11,1	0	-
Não	6	85,7	31	75,6	8	88,9	2	100
TOTAL ⁽¹⁾	7	100,0	41	100,0	9	100,0	2	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

(1) Dado não obtido em 24 pacientes.

Na tabela 34 pode-se observar a ocorrência de valores de TSH maiores do que 10 μ U/mL de acordo com os diferentes grupos de escolaridade materna. O teste do qui-quadrado não evidenciou uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

TABELA 34 - OCORRÊNCIA DE TSH > 10 μ U/mL, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

TSH > 10 μ U/mL	RENDA FAMILIAR PER CAPITA ⁽¹⁾					
	< 0,5		0,5-2		≥ 2	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	3	17,7	8	24,2	1	11,1
Não	14	82,3	25	75,8	8	88,9
TOTAL ⁽²⁾	17	100,	33	100,0	9	100,0

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s..

(1) Em salários mínimos.

(2) Dado não obtido em 24 pacientes.

Entre os 10 pacientes que relataram interrupção da medicação, 4 (40%) apresentaram em algum momento valores de TSH maiores do que 10 $\mu\text{U/mL}$. Se analisados os pacientes que apresentaram TSH $> 10 \mu\text{U/mL}$ (12 pacientes), observa-se que somente 4 (33,3%) relataram interrupção do tratamento (tabela 35). A associação entre estas variáveis não foi estatisticamente significativa (teste do qui-quadrado).

TABELA 35 - OCORRÊNCIA DE TSH $> 10 \mu\text{U/mL}$, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, EM PACIENTES QUE RELATARAM OU NÃO INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO POR PERÍODO MAIOR OU IGUAL A 2 SEMANAS

TSH $> 10 \mu\text{U/mL}$	INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO POR 2 SEMANAS OU MAIS		
	Sim	Não	Total
Sim	4	8	12
Não	6	42	48
TOTAL	10	50	⁽¹⁾ 60

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

(1) Dado não obtido em 23 pacientes.

A associação da ocorrência de $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$ entre os diferentes grupos de escolaridade materna analisada pelo teste do qui-quadrado não foi estatisticamente significativa (tabela 36).

TABELA 36 - OCORRÊNCIA DE $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

$T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$	ESCOLARIDADE MATERNA							
	Analfabeto		1º Grau		2º Grau		3º Grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	2	28,6	14	34,1	2	22,2	0	-
Não	5	71,4	27	65,9	7	77,8	2	100
TOTAL ⁽¹⁾	7	100,0	41	100,0	9	100,0	2	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

(1) Dado não obtido em 24 pacientes.

A tabela 37 demonstra que cerca de 30% dos pacientes em todas as faixas de renda familiar apresentaram $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$ na evolução. A ocorrência de $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$ não esteve associada com nenhum dos grupos de renda familiar (teste do qui-quadrado).

TABELA 37 - OCORRÊNCIA DE $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

$T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$	RENDA FAMILIAR PER CAPITA ⁽¹⁾					
	< 0,5		0,5-2		≥2	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	5	29,4	10	30,3	3	33,3
Não	12	70,6	23	69,7	6	66,7
TOTAL ⁽²⁾	17	100,0	33	100,0	9	100,0

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

(1) Em salários mínimos.

(2) Dado não obtido em 24 pacientes (corresponde a pacientes que ainda não haviam apresentado normalização do T_4 , que abandonaram o tratamento com pouco tempo de evolução, que foram a óbito, e pacientes dos quais não se obteve o dado de renda familiar).

Não se observou associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$ e a interrupção do tratamento (teste do qui-quadrado), como se pode ver na tabela 38.

TABELA 38 - OCORRÊNCIA DE $T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, EM PACIENTES QUE RELATARAM OU NÃO INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO POR PERÍODO MAIOR OU IGUAL A 2 SEMANAS

$T_4 < 10 \mu\text{g/dL}$	INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO POR 2 SEMANAS OU MAIS		
	Sim	Não	Total
Sim	5	14	19
Não	5	36	41
TOTAL	10	50	⁽¹⁾ 60

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

(1) Dado não obtido em 23 pacientes.

Por volta de 70 % dos pacientes avaliados apresentaram na evolução $\text{TSH} < 0,4 \mu\text{U/mL}$ ou $T_4 > 16 \mu\text{g/dL}$, como se pode observar na tabela 39.

TABELA 39 - PACIENTES QUE APRESENTARAM, APÓS A NORMALIZAÇÃO LABORATORIAL, $\text{TSH} < 0,4 \mu\text{U/mL}$ OU $T_4 > 16 \mu\text{g/dL}$

OCORRÊNCIA	$\text{TSH} < 0,4 \mu\text{U/mL}$		$T_4 > 16 \mu\text{g/dL}$	
	Abs.	%	Abs.	%
Sim	41	68,3	41	68,3
Não	19	31,7	19	31,7
TOTAL ⁽¹⁾	60	100,0	60	100,0

(1) Dado não obtido em 23 pacientes.

4.5.4 Dose de *l*-T₄

A dose média de *l*-T₄ prescrita nas várias idades, a partir da segunda consulta, variou de 8 a 8,7 µg/kg/dia, conforme se observa na tabela 40.

TABELA 40 - DOSE PRESCRITA DE *l*-T₄ (EM µg/kg) NAS DIFERENTES IDADES

IDADE ⁽¹⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
⁽²⁾	10,4	10,0	2,2	5,0	16,7	93
3	8,7	8,5	1,4	6,3	12,7	75
6	8,3	7,9	1,9	5,3	12,5	57
9	8,6	8,7	1,6	5,7	12,1	48
12	8,4	8,6	1,7	4,9	11,8	39
18	8,0	8,2	1,4	5,0	11,4	27
24	8,2	8,3	1,5	5,6	10,8	21
30	8,5	8,4	1,8	5,8	12,5	15
36	8,2	7,3	3,6	5,0	15,3	6

(1) Em meses.

(2) Dose na 2ª consulta.

A tabela 3 do Anexo 7 mostra que não houve correlação significativa entre a dose de *l*-T₄ prescrita nas várias idades e os valores de T₄ e TSH (coeficiente de correlação de Pearson).

4.6 ÚLTIMA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

4.6.1 Acompanhamento Ambulatorial dos Pacientes

A tabela 41 mostra a evolução do acompanhamento dos pacientes no ambulatório. Apenas 5,4% dos pacientes foram perdidos para acompanhamento até o mês de maio de 1995.

TABELA 41 - ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL DOS PACIENTES

DISTRIBUIÇÃO	TOTAL		HCC		HCT	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Em acompanhamento ⁽¹⁾	95	85,6	88	91,7	7	46,7
Alta	8	7,2	-	-	8	53,3
Óbito	2	1,8	2	2,1	-	-
Perdidos para Acompanhamento	6	5,4	6	6,2	-	-
TOTAL	111	100,0	96	100,0	15	100,0

(1) Inclui 2 pacientes em acompanhamento em outro serviço.

4.6.1.1 Causas de óbito

Os dois óbitos ocorreram em pacientes com malformações associadas. Um deles ocorreu no pós-operatório de cirurgia cardíaca e o outro não teve sua causa determinada.

4.6.1.2 Características dos pacientes perdidos para acompanhamento

Dentre os pacientes perdidos para acompanhamento, dois compareceram apenas à primeira consulta. Todas as famílias apresentavam renda familiar per capita menor do que 0,5 salário mínimo.

TABELA 42 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE FORAM PERDIDOS PARA ACOMPANHAMENTO

PACIENTE	IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA ⁽¹⁾	IDADE NA ÚLTIMA CONSULTA ⁽¹⁾	NÚMERO DE CONSULTAS	RENDA FAMILIAR PER CAPITA ⁽²⁾	ESCOLARIDADE MATERNA
90	2,20	20,80	7	< 0,5	Ignorada
91	5,87	5,87	1	< 0,5	Analfabeta ⁽³⁾
93	2,13	2,60	2	< 0,5	2º Grau Completo
94	3,83	9,63	5	< 0,5	1º Grau Incompleto
95	1,23	1,23	1	< 0,5	1º Grau Incompleto
97	2,40	6,07	3	< 0,5	Analfabeta

(1) Em meses.

(2) Em salários mínimos.

(3) Portadora de deficiência mental.

Oitenta e oito pacientes foram submetidos a uma última avaliação clínica e laboratorial no período de janeiro a julho de 1995. Os demais pacientes não foram avaliados por: idade < 3 meses (14), abandono (6), óbito (2) e não comparecimento (1).

4.6.2 Características Clínicas

4.6.2.1 Idade na Última Avaliação

A idade média dos pacientes na última avaliação era de 16,29 meses, variando de 3 a 45,4 meses, conforme mostra a tabela 43.

TABELA 43- IDADE⁽¹⁾ DOS PACIENTES NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	16,12	12,00	11,67	3,00	45,40	75
HCT	17,32	20,56	12,35	3,13	35,66	13
TOTAL	16,29	12,00	11,71	3,00	45,40	88

(1) Em meses.

4.6.2.2 Manifestações Clínicas

Dos 75 pacientes em tratamento, somente 4 (5,3%) apresentaram algum sinal ou sintoma clínico de hipotireoidismo na última avaliação, e somente 10,7% (8) apresentaram algum sinal ou sintoma de hipertireoidismo.

4.6.3 Avaliação do Tratamento

Dos pacientes em tratamento, em 10,7% (8) houve relato de uso irregular da medicação na última avaliação.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso irregular da medicação na última avaliação e a renda familiar per capita (teste do qui-quadrado). Entretanto, é importante ressaltar que nenhum dos pacientes provenientes de famílias com renda familiar per capita maior ou igual a 2 salários mínimos relatou estar usando a medicação de forma irregular (tabela 44).

TABELA 44 - RELATO DE USO IRREGULAR DA MEDICAÇÃO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

USO IRREGULAR	RENDA FAMILIAR PER CAPITA					
	< 0,5 Salários Mínimos		0,5-2 Salários Mínimos		≥ 2 Salários Mínimos	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	4	15,4	4	10,3	0	-
Não	22	84,6	35	89,7	10	100
TOTAL	26	100,0	39	100,0	10	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

Não foi verificada associação entre o uso irregular da medicação na última avaliação e o nível de escolaridade materna. Contudo, este fato foi semelhante entre os filhos de mães analfabetas e com primeiro grau de escolaridade e não esteve presente nos filhos cujas mães têm 3^o grau, conforme mostra a tabela 45.

TABELA 45 - RELATO DE USO IRREGULAR DA MEDICAÇÃO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

USO IRREGULAR	ESCOLARIDADE MATERNA							
	Analfabeto		1 ^o Grau		2 ^o Grau		3 ^o Grau	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Sim	1	12,5	6	11,3	1	8,3	0	-
Não	7	87,5	47	88,7	11	91,7	2	100
TOTAL	8	100,0	53	100,0	12	100,0	2	100

NOTA: Teste do qui-quadrado: n.s.

4.6.4 Dados laboratoriais

A média dos valores de TSH na última avaliação foi de 3,1 $\mu\text{U/mL}$ nos pacientes com HCC e 5 $\mu\text{U/mL}$ nos pacientes com HCT, como se pode observar na tabela 46.

TABELA 46 - VALORES DE TSH ($\mu\text{U/mL}$)⁽¹⁾ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	3,1	0,08	10,40	0,03	77,0	⁽²⁾ 74
HCT	5,0	3,90	4,80	0,81	18,7	13

(1) TSH dosado por ensaio imunofluorimétrico (valor de referência acima de 6 meses de idade: 0,3-4,0 $\mu\text{U/mL}$).

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Na tabela 47 observa-se que 62,2% dos pacientes com HCC apresentaram valores de TSH abaixo do normal para o método, e apenas 8,1% apresentaram valores de TSH maiores do que 10 $\mu\text{U/mL}$. Entre os pacientes com HCT, 1 paciente apresentou TSH acima de 10 $\mu\text{U/mL}$.

Na tabela 3 do Anexo 8, observam-se os resultados das dosagens de TSH, T₃ e T₄ na última avaliação, dos pacientes com diagnóstico inicial de HCT. Os dois pacientes com valores de TSH mais elevados foram submetidos a teste de estímulo com TRH. Os resultados estão na tabela 4 do anexo 8.

TABELA 47 - NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES DE TSH ($\mu\text{U/mL}$)⁽¹⁾ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

TSH	HCC		HCT	
	Abs.	%	Abs.	%
< 0,3	46	62,2	-	-
0,3-10	22	29,7	12	92,3
> 10	6	8,1	1	7,7
TOTAL ⁽²⁾	74	100,0	13	100,0

(1) TSH dosado por ensaio imunofluorimétrico.

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Os valores médios de T₃ na última avaliação encontravam-se dentro da faixa normal, conforme se observa na tabela 48.

TABELA 48 - VALORES DE T₃ (ng/dL)⁽¹⁾ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	117,9	116,1	28,7	35,0	199,2	⁽²⁾ 73
HCT	120,3	113,2	23,9	96,4	174,9	13

(1) T₃ dosado por ensaio imunofluorimétrico (valor de referência: 85-162 ng/dL).

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Na tabela 49 pode-se observar que 84,9% apresentavam valores de T₃ normais de acordo com os valores de referência para o método.

TABELA 49 - NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES DE T₃ (ng/dL)⁽¹⁾ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

T ₃	HCC		HCT	
	Abs. ⁽²⁾	%	Abs.	%
< 85	7	9,6	-	-
85-162	62	84,9	11	84,6
> 162	4	5,5	2	15,4
TOTAL	73	100,0	13	100,0

(1) T₃ dosado por ensaio imunofluorimétrico (valor de referência: 85-162 ng/dL).

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Os valores médios de T₄ na última avaliação foram de 16,7 µg/dL nos pacientes com HCC e 10,5 µg/dL nos pacientes com HCT.

TABELA 50 - VALORES DE T₄ (µg/dL)⁽¹⁾ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DIAGNÓSTICO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	16,7	17,0	4,1	4,1	27,9	⁽²⁾ 73
HCT	10,5	9,9	1,8	7,6	13,2	13

(1) T₄ dosado por fluoroimunoensaio (valor de referência; 5,36-11,0 µg/dL).

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Na tabela 51 pode-se observar que 59,5% dos pacientes apresentaram valores de T₄ maiores do que 16 µg/dL na última avaliação, e apenas 6,7% apresentaram valores de T₄ menores do que 10 µg/dL.

TABELA 51 - NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES DE T₄ (µg/dL)⁽¹⁾ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

T ₄	HCC		HCT	
	Abs. ⁽²⁾	%	Abs.	%
< 5,36	1	1,3	-	-
5,36-10	4	5,4	7	53,8
10-16	25	33,8	6	46,2
> 16	44	59,5	-	-
TOTAL	74	100,0	13	100,0

(1) T₄ dosado por fluoroimunoensaio.

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Na tabela 4 do Anexo 7 pode-se observar que o coeficiente de correlação de Pearson não mostrou associação estatisticamente significativa entre os valores de T₄ e TSH dos pacientes em tratamento e a dose de l-T₄ na última avaliação.

A tabela 52 mostra que 40,5% dos pacientes com HCC apresentaram valores de hemoglobina abaixo de 2 desvios padrões da média para a idade na última avaliação.

TABELA 52 - NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO OS VALORES HEMATIMÉTRICOS (HEMOGLOBINA E VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO) NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

VALORES HEMATIMÉTRICOS	OCORRÊNCIA	HCC		HCT	
		Abs.	%	Abs.	%
Hemoglobina < -2DP	Sim	30	40,5	4	33,3
	Não	44	59,5	8	66,7
VCM ⁽¹⁾ < -2DP	Sim	34	45,9	5	41,7
	Não	40	54,1	7	58,3
TOTAL ⁽²⁾		74	100,0	12	100,0

(1) Volume corpuscular médio.

(2) Dado não obtido em 2 pacientes.

4.6.5 Confirmação Diagnóstica

Dos pacientes com diagnóstico inicial de HCC que suspenderam a medicação após 2 anos e 6 meses de idade para realização de cintilografia tireoidiana, 57,9% possuíam tireóide ectópica, 26,3% não apresentaram tecido tireoidiano à cintilografia e 3 pacientes (15,8%) apresentaram tireóide tópica (tabela 53). Destes 3 pacientes, 2 possuíam tireóide diminuída de tamanho e 1 criança possuía tireóide de tamanho normal.

TABELA 53 - RESULTADOS DA CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE

MAPEAMENTO TIREOIDIANO	HCC		HCT	
	Abs.	%	Abs.	%
Tireóide tópica	3	15,8	12	100
Tireóide ectópica	11	57,9	-	-
Tireóide ausente	5	26,3	-	-
TOTAL	19	100,0	12	100

O valor médio de T_4 nos pacientes que suspenderam a medicação para confirmação diagnóstica foi de 2,6 $\mu\text{g/dL}$ e o valor médio de TSH foi de 214,9 $\mu\text{U/mL}$. A paciente que possuía cintilografia normal também apresentou valores de T_4 e TSH normais (T_4 de 11,1 $\mu\text{g/dL}$ e TSH de 4,9 $\mu\text{U/mL}$).

4.7 EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Na tabela 54 observa-se que o peso médio de nascimento dos meninos e meninas encaminhados para avaliação por teste de rastreamento alterado foi de 3,2 kg. O escore Z médio das meninas foi maior do que dos meninos.

TABELA 54 - PESO DE NASCIMENTO E ESCORE Z (DESVIO PADRÃO)

DISTRIBUIÇÃO ESTATÍSTICA	TOTAL		MASCULINO		FEMININO	
	Peso	Escore Z	Peso	Escore Z	Peso	Escore Z
Número	111,0	111,00	36	36,0	75,0	75,0
Média	3,2	0,01	3,2	-0,3	3,2	0,1
Mediana	3,2	-0,05	3,1	-0,4	3,3	0,1
DP	0,6	1,40	0,7	1,5	0,6	1,3
Mínimo	1,5	-3,60	1,8	-3,5	1,5	-3,6
Máximo	5,5	4,50	5,5	4,5	4,7	3,9

O talhe médio de nascimento das meninas foi maior do que das meninos, o mesmo ocorrendo com o escore Z, como se pode observar na tabela 55.

TABELA 55 - TALHE DE NASCIMENTO E ESCORE Z

DISTRIBUIÇÃO ESTATÍSTICA	TOTAL		MASCULINO		FEMININO	
	Talhe	Escore Z	Talhe	Escore Z	Talhe	Escore Z
Número ⁽¹⁾	90	90,0	28,0	28,0	62,0	62,0
Média	49	-0,5	48,9	-0,7	49,0	-0,4
Mediana	49	-0,4	49,0	-0,7	49,3	-0,4
DP	2,6	1,2	2,7	1,2	2,6	1,2
Mínimo	41	-4,1	43,0	-3,3	41,0	-4,1
Máximo	55	2,4	55,0	2,0	55,0	2,4

(1) Dado não obtido em 21 pacientes.

Na tabela 56 observa-se que a média do escore Z do peso na primeira consulta foi -0,2 e a média do escore Z da estatura foi -1.

TABELA 56 - ESCORE Z DO PESO E DA ESTATURA NA PRIMEIRA CONSULTA

ESCORE Z	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso	⁽¹⁾ 106	-0,2	-0,2	1,1	-3,8	2,3
Estatura	⁽²⁾ 110	-1,0	-0,9	1,3	-5,4	1,4

(1) Dado não obtido em 5 pacientes.

(2) Dado não obtido em 1 paciente.

Na avaliação final, a média do escore Z do peso foi de -0,2 e da estatura foi de -0,3, conforme mostra a tabela 57.

TABELA 57 - ESCORE Z DO PESO E DA ESTATURA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

ESCORE Z	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Peso	88	-0,2	-0,1	1,3	-3,9	2,6
Estatura	88	-0,3	-0,2	1,2	-4,4	3,2

Na tabela 58 observa-se que houve uma diferença menor do que 1 mês entre as médias da idade óssea e da idade cronológica dos pacientes na última avaliação. O coeficiente de correlação de Pearson mostrou uma associação altamente significativa entre estas duas variáveis ($r = 0,92$ e $p = 0$).

TABELA 58 - IDADE CRONOLÓGICA (IC) E IDADE ÓSSEA (IO) DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONFIRMADO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

IDADE	NÚMERO ⁽¹⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
IC ⁽²⁾	71	16,47	12	11,7	3	44
IO ⁽²⁾	71	15,60	9	13,6	0	51

NOTA: $r = 0,92$; $p = 0$.

(1) Dado não obtido em 6 pacientes.

(2) Em meses.

4.8 DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

4.8.1 Características dos Pacientes e do Grupo Controle

Na tabela 59 observa-se que a idade média dos pacientes e do grupo controle no momento da avaliação foi semelhante. O teste t de Student não indicou diferença estatisticamente significativa entre as médias.

TABELA 59 - IDADE DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE NA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

IDADE ⁽²⁾	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
Pacientes	⁽¹⁾ 16,71	12,00	11,88	3,03	45,4	80
Grupo Controle	⁽¹⁾ 16,93	12,68	11,62	3,13	43,7	80

NOTA: Teste t de Student: (1) n.s.

(2) Em meses.

Na tabela 5 do Anexo 7 está representada a correlação entre a idade dos pacientes na avaliação do desenvolvimento psicomotor e o resultado dos escores. O coeficiente de correlação de Pearson indica que existe uma relação inversa ($p < 0,05$), porém os valores dos coeficientes são baixos.

4.8.2 Resultados dos Testes nos Pacientes e no Grupo Controle

A média do Q.D. CAT foi maior no grupo controle, quando comparado com os pacientes com HCC e com HCT. Porém, utilizando-se o teste t de Student para comparação entre as médias, observou-se que esta diferença não foi estatisticamente significativa, conforme se pode notar na tabela 60. O mesmo ocorreu quando foram comparados os resultados dos escores dos pacientes com HCC com os pacientes com HCT.

TABELA 60 - Q.D. CAT (HABILIDADES MOTORAS) DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE

GRUPO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	^(1,3) 89,2	91,0	13,9	56,3	115,7	71
Grupo Controle	⁽¹⁾ 91,5	91,6	12,2	63,8	114,8	71
HCT	^(2,3) 88,4	85,1	10,7	77,4	111,8	9
Grupo Controle	⁽²⁾ 90,9	90,0	17,0	67,1	120,5	9

NOTA: Teste t de Student: (1) n.s.; (2) n.s.; (3) n.s.

Observa-se na tabela 61 que existe uma diferença entre o Q.D. CLAMS dos pacientes com HCC e o grupo controle, porém não estatisticamente significativa ($p = 0,07$). A diferença observada entre os pacientes com HCC e os pacientes com HCT também não foi estatisticamente significativa.

TABELA 61 - Q.D. CLAMS (HABILIDADES DE LINGUAGEM) DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE

GRUPO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	^(1,2) 88,3	87,4	15,8	46,1	126,3	71
Grupo Controle	⁽¹⁾ 92,2	93,0	10,9	67,5	122,5	71
HCT	^(2,3) 94,0	92,4	17,7	73,2	127,8	9
Grupo Controle	⁽²⁾ 94,0	96,5	12,4	72,1	115,6	9

NOTA: Teste t de Student: (1) p = 0,07; (2) n.s.; (3) n.s.

Na tabela 62 observa-se um fato semelhante ao que ocorreu na tabela anterior. Há uma diferença entre os pacientes com HCC e o grupo controle em relação ao Q.D. CAT/CLAMS, porém não estatisticamente significativa (p = 0,06). A diferença entre os pacientes com HCT e o grupo controle e entre os pacientes com HCT e HCT também não foi estatisticamente significativa.

TABELA 62 - Q.D. CAT/CLAMS (ESCORE COMBINADO) DOS PACIENTES E DO GRUPO CONTROLE

GRUPO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	NÚMERO
HCC	^(1,2) 88,8	88,5	11,6	57,0	117,5	71
Grupo Controle	⁽¹⁾ 91,9	91,6	9,9	72,5	117,6	71
HCT	^(2,3) 91,2	87,7	12,3	77,3	111,8	9
Grupo Controle	⁽²⁾ 92,4	93,0	12,7	72,1	118,0	9

NOTA: Teste t de Student: (1) p = 0,06; (2) n.s.; (3) n.s.

4.8.2 Resultados dos Testes nos Pacientes com HCC segundo a Escolaridade Materna e Renda Familiar Per Capita

Nas tabelas 63, 64 e 65 encontram-se os Q.D. CAT, CLAMS e CAT/CLAMS dos pacientes com HCC de acordo com a escolaridade materna. Observa-se que há uma tendência de aumento dos escores, conforme aumenta o grau de escolaridade materna, nos QD CLAMS e CAT/CLAMS. A análise de contrastes *a priori* não mostrou uma diferença significativa entre as médias do Q.D. CAT de acordo com os graus de escolaridade. Em relação ao Q.D. CLAMS, observou-se uma diferença significativa entre as médias dos pacientes cujas mães tinham 2º grau completo em relação àquelas que eram analfabetas, ou que possuíam o 1º grau completo ou incompleto. A análise de contrastes *a priori* mostrou uma diferença significativa entre o Q.D. CAT/CLAMS dos pacientes cujas mães possuíam o 2º grau completo em relação àquelas com 2º grau incompleto, 1º grau incompleto e 1º grau completo.

TABELA 63 - Q.D. CAT DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

ESCOLARIDADE	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Analfabeto	6	94,0	97,7	15,0	73,7	112,2
1º grau incompleto	43	87,3	90,1	13,7	56,3	111,3
1º grau completo	8	89,8	90,3	14,6	67,9	115,7
2º grau incompleto	4	85,9	90,5	18,9	59,4	103,2
2º grau completo	8	96,5	98,4	12,3	75,8	109,7
3º grau incompleto	-	-	-	-	-	-
3º grau completo	2	92,7	92,7	1,8	91,4	94,0
TOTAL	71	89,2	91,0	13,9	56,3	115,7

NOTA: Análise de contrastes *a priori*: n.s.

TABELA 64 - Q.D. CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

ESCOLARIDADE	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Analfabeto	6	⁽¹⁾ 81,8	81,5	16,3	57,0	101,6
1º grau incompleto	43	⁽²⁾ 87,5	87,0	12,9	64,0	115,5
1º grau completo	8	⁽³⁾ 83,8	87,1	22,1	46,1	117,1
2º grau incompleto	4	84,7	76,7	21,0	69,8	115,5
2º grau completo	8	^(1, 2, 3) 103,3	101,9	16,9	73,9	126,3
3º grau incompleto	-	-	-	-	-	-
3º grau completo	2	89,3	89,3	8,9	83,0	95,6
TOTAL	71	88,3	87,4	15,8	46,1	126,3

NOTA: Análise de contrastes *a priori*: (1) $p < 0,05$; (2) $p < 0,05$; (3) $p < 0,05$.

TABELA 65 - Q.D. CAT/CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A ESCOLARIDADE MATERNA

ESCOLARIDADE	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Analfabeto	6	87,9	93,7	13,1	68,0	101,6
1º Grau Incompleto	43	⁽¹⁾ 87,5	87,5	10,5	68,4	110,4
1º Grau Completo	8	⁽²⁾ 86,8	87,7	17,1	57,0	116,4
2º Grau Incompleto	4	⁽³⁾ 85,3	85,4	3,0	82,1	88,3
2º Grau Completo	8	^(1, 2, 3) 99,9	101,4	10,5	83,6	117,5
3º Grau Incompleto	-	-	-	-	-	-
3º Grau Completo	2	91,0	91,0	3,5	88,5	93,5
TOTAL	71	88,8	88,5	11,6	57,0	117,5

NOTA: Análise de contrastes *a priori*: (1) $p < 0,05$; (2) $p < 0,05$; (3) $p < 0,05$.

Existe uma tendência de aumento dos valores dos escores à medida que aumenta a renda familiar per capita, conforme se pode observar nas tabelas 66, 67 e 68. Entretanto, a análise de contrastes *a priori* não mostrou diferença significativa do Q.D. CAT entre os diferentes grupos de renda familiar (tabela 66). Analisando o Q.D.

CLAMS, observa-se uma diferença significativa entre os grupos de renda entre 0,5 e 1 salário mínimo per capita e o grupo com renda maior ou igual a 2 salários mínimos per capita (tabela 67). O Q.D. CAT/CLAMS apresenta diferença significativa nas faixas de renda abaixo de 0,5 e de 0,5 a 1 salário mínimo per capita em relação ao grupo com renda maior ou igual a 2 salários mínimos per capita (tabela 68).

TABELA 66 - Q.D. CAT DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

RENDA FAMILIAR ⁽¹⁾	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
< 0,5	23	85,6	89,3	14,5	56,3	112,2
0,5-1	24	88,9	90,5	14,6	59,4	111,3
1-2	14	91,7	92,2	12,1	68,0	115,7
≥ 2	10	95,1	96,5	12,0	75,8	109,7
TOTAL	71	89,2	91,0	13,9	56,3	115,7

NOTA: Análise de contrastes *a priori*: n.s.

(1) Em salários mínimos per capita.

TABELA 67 - Q.D. CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

RENDA FAMILIAR ⁽²⁾	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
< 0,5	23	87,4	85,9	12,2	70,6	115,5
0,5-1	24	⁽¹⁾ 85,1	86,0	18,0	46,1	115,5
1-2	14	88,7	90,1	14,3	69,8	117,1
≥ 2	10	⁽¹⁾ 97,6	97,8	17,9	73,4	126,3
TOTAL	71	88,3	87,4	15,8	46,1	126,3

NOTA: Análise de contrastes *a priori*: (1) $p < 0,05$.

(2) Em salários mínimos per capita.

TABELA 68 - Q.D. CAT/CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A RENDA FAMILIAR PER CAPITA

RENDA FAMILIAR ⁽³⁾	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
< 0,5	23	⁽¹⁾ 86,7	85,9	9,7	68,4	109,0
0,5-1	24	⁽²⁾ 87,0	88,9	12,6	57,0	110,4
1-2	14	90,2	88,7	11,7	71,3	116,4
≥ 2	10	^(1,2) 96,3	93,5	10,8	79,5	117,5
TOTAL	71	88,8	88,5	11,6	57,0	117,5

NOTA: Análise de contrastes *a priori*: (1) $p < 0,05$; (2) $p < 0,05$.

(3) Em salários mínimos per capita.

4.8.4 Resultados dos Testes nos Pacientes com HCC conforme as Características Clínico-laboratoriais Iniciais

Na tabela 6 do Anexo 7 encontram-se representados os coeficientes de correlação de Pearson entre as características clínico-laboratoriais iniciais e o resultado dos Q.D. CAT, CLAMS, e CAT/CLAMS. Os coeficientes mostraram correlação entre o Q.D. CAT e os valores iniciais de T_4 e TSH, porém os valores dos coeficientes são baixos.

Nas tabelas 69 e 70 observam-se os valores dos Q.D. CAT, CLAMS, e CAT/CLAMS de acordo com a idade na primeira consulta e os valores iniciais de T_4 . Existe uma tendência de as médias dos Q.D. serem maiores nos pacientes que iniciaram o tratamento antes de 1 mês de vida e naqueles que apresentavam valores de T_4 iniciais maiores do que 2 $\mu\text{g/dL}$. Apesar desta tendência em todos os grupos, a análise da variância mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias somente no Q.D. CLAMS ($p < 0,01$) e Q.D. CAT/CLAMS ($p < 0,05$) no que se refere à idade na primeira consulta (tabela 69) e no Q.D. CAT ($p < 0,05$) e Q.D. CAT/CLAMS ($p < 0,05$) quanto aos valores iniciais de T_4 (tabela 70).

TABELA 69 - VALORES DOS ESCORES DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR NOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA

ESCORE	IDADE	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CAT	< 1 Mês	19	⁽¹⁾ 89,9	91,1	16,3	56,3	115,7
	≥ 1 Mês	52	⁽¹⁾ 89,0	91,0	13,1	56,3	112,2
CLAMS	< 1 Mês	19	⁽²⁾ 96,8	96,8	14,9	64,0	126,3
	≥ 1 Mês	52	⁽²⁾ 85,2	83,2	15,0	46,1	125,3
CAT/CLAMS	< 1 Mês	19	⁽³⁾ 93,4	93,3	10,6	72,8	116,4
	≥ 1 Mês	52	⁽³⁾ 87,2	87,4	11,6	57,0	117,5

NOTA: Análise da variância: (1) n.s.; (2) $p < 0,01$; (3) $p < 0,05$.

TABELA 70 - VALORES DOS ESCORES DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR NOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO OS VALORES INICIAIS DE T_4 (EM $\mu\text{g/dL}$)

ESCORE	T_4	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CAT	< 2	30	⁽¹⁾ 85,6	87,4	14,3	56,3	109,7
	≥ 2	35	⁽¹⁾ 92,7	92,4	12,4	59,4	112,2
CLAMS	< 2	30	⁽²⁾ 85,0	86,1	15,3	46,1	126,3
	≥ 2	35	⁽²⁾ 90,5	88,6	16,3	57,0	125,3
CAT/CLAMS	< 2	30	⁽³⁾ 85,3	86,2	11,7	57,0	110,4
	≥ 2	35	⁽³⁾ 91,7	92,6	10,3	68,0	117,5

NOTA: Análise da variância: (1) $p < 0,05$; (2) n.s.; (3) $p < 0,05$.

4.8.5 Resultados dos Testes nos Pacientes com HCC conforme a Evolução Clínica e Laboratorial

Na tabela 7 do Anexo 7 observa-se a relação entre o tempo de normalização clínica, tempo de normalização do T₄ e do TSH com os resultados dos escores da avaliação do desenvolvimento psicomotor. O coeficiente de correlação de Pearson não mostrou uma associação significativa entre estas variáveis.

Nas tabelas 71, 72 e 73 pode-se observar que os pacientes que relataram interrupção do tratamento por um período maior do que duas semanas apresentaram Q.D. menores do que os pacientes nos quais isto não ocorreu. A análise da variância não mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos.

TABELA 71 - Q.D. CAT DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RELATO DE INTERRUPTÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS

INTERRUPTÃO DA MEDICAÇÃO	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	9	⁽¹⁾ 82,6	86,9	15,2	59,4	104,0
Não	62	⁽¹⁾ 90,2	91,1	13,5	56,3	115,7

NOTA: Análise da variância: (1) n.s.

TABELA 72 - Q.D. CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RELATO DE INTERRUPTÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS

INTERRUPTÃO DA MEDICAÇÃO	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	9	⁽¹⁾ 83,3	87,4	19,6	46,1	115,5
Não	62	⁽¹⁾ 89,0	87,3	15,2	57,0	126,3

NOTA: Análise da variância: (1) n.s.

TABELA 73 - Q.D. CAT/CLAMS DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RELATO DE INTERRUPTÃO DO USO DA MEDICAÇÃO POR 2 SEMANAS OU MAIS

INTERRUPTÃO DA MEDICAÇÃO	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Sim	9	⁽¹⁾ 83,4	87,5	12,3	57	95,1
Não	62	⁽¹⁾ 89,6	89,1	11,4	68	117,5

NOTA: Análise da variância: (1) n.s.

4.8.6 Resultados dos Testes na Avaliação do Desenvolvimento Psicomotor dos Pacientes com HCC, segundo as Características Clínicas e Laboratoriais na Última Avaliação

Na tabela 74 pode-se observar que os pacientes com manifestações clínicas de hipotireoidismo na última avaliação (avaliados de acordo com o Anexo 2 - roteiro padrão para obtenção de dados) apresentaram escores menores do que os pacientes sem manifestações clínicas. A análise da variância, entretanto, não mostrou diferença significativa entre os grupos. Os pacientes com algum sinal clínico de hipertireoidismo (Anexo 2 - Roteiro Padrão para Obtenção de Dados) no momento da avaliação do desenvolvimento psicomotor, apresentaram escores maiores, com uma diferença estatisticamente significativa entre as médias no Q.D. CAT ($p < 0,05$), como se pode observar na tabela 75 (análise da variância).

TABELA 74 - VALORES DOS ESCORES DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPOTIREOIDISMO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

ESCORES	MANIFESTAÇÕES DE HIPOTIREOIDISMO	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CAT	Sim	4	⁽¹⁾ 76,8	78,5	14,7	59,4	90,9
	Não	67	⁽¹⁾ 90,0	91,3	13,6	56,3	115,7
CLAMS	Sim	4	⁽²⁾ 85,4	80,9	22,8	64,0	115,5
	Não	67	⁽²⁾ 88,5	87,4	15,5	46,1	126,3
CAT/CLAMS	Sim	4	⁽³⁾ 82,2	82,9	5,1	75,5	87,5
	Não	67	⁽³⁾ 89,2	89,8	11,8	57	117,5

NOTA: Análise da variância: (1) n.s.; (2) n.s.; (3) n.s.

TABELA 75 - VALORES DOS ESCORES DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE HIPERTIREOIDISMO NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

ESCORES	MANIFESTAÇÕES DE HIPERTIREOIDISMO	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CAT	Sim	8	⁽¹⁾ 99,4	95,4	9,9	89,6	115,7
	Não	63	⁽¹⁾ 88,0	90,8	13,8	56,3	111,3
CLAMS	Sim	8	⁽²⁾ 89,6	90,9	19,5	61,0	117,1
	Não	63	⁽²⁾ 88,1	87,4	15,4	46,1	126,3
CAT/CLAMS	Sim	8	⁽³⁾ 94,5	93,9	11,1	78,7	116,4
	Não	63	⁽³⁾ 88,1	88,1	11,6	57,0	117,5

NOTA: Análise da variância: (1) $p < 0,05$; (2) n.s.; (3) n.s.

O coeficiente de correlação de Pearson não mostrou uma correlação significativa entre o resultado dos escores e a dose de *l*-T₄ e valores de T₄ e TSH na última avaliação, conforme mostra a tabela 8 do Anexo 7.

A tabela 76 apresenta os resultados dos Q.D. CAT, CLAMS e CAT/CLAMS dos pacientes de acordo com os resultados da cintilografia de tireóide. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de acordo com o resultado da cintilografia (análise da variância).

TABELA 76 - VALORES DOS ESCORES DOS PACIENTES COM HCC, SEGUNDO O RESULTADO DA CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

ESCORES	CINTILOGRAFIA	NÚMERO	MÉDIA	MEDIANA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
CAT	Tireóide Tópica	3	⁽¹⁾ 3,0	86,5	19,8	62,1	101,3
	Tireóide Ectópica	11	⁽¹⁾ 3,0	81,1	8,4	68,0	91,1
	Tireóide Ausente	5	⁽¹⁾ 88,0	86,9	9,9	79,1	103,1
CLAMS	Tireóide Tópica	3	⁽²⁾ 79,7	80,0	0,6	79,0	80,1
	Tireóide Ectópica	11	⁽²⁾ 83,9	81,1	13,5	57,0	100,3
	Tireóide Ausente	5	⁽²⁾ 79,8	79,5	12,1	64,0	95,6
CAT/CLAMS	Tireóide Tópica	3	⁽³⁾ 81,5	83,3	10,2	70,6	90,7
	Tireóide Ectópica	11	⁽³⁾ 82,7	81,1	10,3	68,0	95,0
	Tireóide Ausente	5	⁽³⁾ 83,9	82,7	7,1	75,5	93,5

NOTA: Análise da variância: (1) n.s.; (2) n.s.; (3) n.s.

4.9 EVOLUÇÃO DO PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ

Desde a sua implantação, o programa foi sendo reavaliado e modificado de acordo com as necessidades. Foram realizadas modificações na metodologia de reconvocação e no atendimento dos pacientes.

4.9.1 Metodologia do Rastreamento

Os parâmetros utilizados para reconvocação de pacientes e encaminhamento para consulta médica que foram apresentados no capítulo de procedimentos metodológicos foram utilizados até dezembro de 1995. A partir desta data, todas as amostras com TSH ≥ 20 μ U/mL são repetidas em duplicata, no mesmo papel-filtro. Se o TSH for ≥ 50 μ U/mL, a criança é encaminhada para avaliação médica, se for ≥ 20 e

< 50 $\mu\text{U/mL}$, solicita-se nova amostra. Se na reconvocação o TSH persistir acima de 20 $\mu\text{U/mL}$, a criança também é encaminhada para consulta. Esta abordagem passou a ser utilizada com o objetivo de possibilitar um tratamento mais precoce, principalmente naqueles casos com elevações menos acentuadas de TSH.

4.9.2 Abrangência do Programa e Prevalência do Hipotireoidismo Congênito

O número de recém-natos submetidos aos testes de triagem neonatal tem aumentado com o passar dos anos. Dos 208 pacientes detectados, 193 foram avaliados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR. Dos 15 restantes, 4 foram avaliados em outro serviço, 5 não foram localizados ou se recusaram a comparecer para avaliação e 6 crianças foram a óbito.

TABELA 77 - NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS E DE EXAMES REALIZADOS NO ESTADO, PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO AVALIADA, CASOS DETECTADOS E ATENDIDOS E PREVALÊNCIA-1990-96

ANO	NASCIDOS VIVOS ⁽¹⁾	RECÉM-NATOS TRIADOS	PROPORÇÃO DA POPULAÇÃO AVALIADA	CASOS DETECTADOS	CASOS ATENDIDOS	PREVALÊNCIA TOTAL	PREVALÊNCIA DE CASOS DE HCC
1990 ⁽²⁾	172.399	4.092	-	0	0	-	-
1991	170.556	41.149	24,1%	04	04	1/10.287	1/10.287
1992	171.353	149.553	87,3%	20	16	1/7.478	1/12.463
1993	171.212	156.637	91,5%	27	24	1/5.801	1/8.244
1994	176.896	177.015	100,1%	50	48	1/3.540	1/4.117
1995 ⁽³⁾	-	184.923	-	49	49	1/3.774	1/4.301
1996 ⁽³⁾	-	186.646	-	58	52	1/3.218	1/4.242
TOTAL	-	900.015	-	208	193	1/4.327	1/5.455

(1) FONTE: IBGE - Estatísticas do Registro Civil.

(2) A partir de junho de 1990, atingindo somente a cidade de Curitiba.

(3) Dado ainda não disponível em fevereiro de 1997.

4.9.3 Pacientes Detectados em Cada Ano e Diagnóstico Atual

Até dezembro de 1996 foram atendidos 193 pacientes. A partir de 1994, o número de casos confirmados permaneceu estável, com aumento do número de casos de HCT (tabela 78).

TABELA 78 - ESTADO ATUAL E DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES ATENDIDOS EM CADA ANO-1991-96

ANO	TOTAL	HCC	HCT	EM ACOMPANHAMENTO	ALTA	OUTRO SERVIÇO	ÓBITO	ABANDONO
1991	4	4	-	4	-	-	-	-
1992	16	12	4	11	3	1	-	1
1993	24	19	5	15	5	1	1	2
1994	48	43	5	41	1	2	2	2
1995	49	43	6	42	3	3	-	⁽¹⁾ 1
1996	52	44	8	46	-	4	1	⁽¹⁾ 1
TOTAL	193	165	28	159	12	11	4	7

(1) Corresponde a pacientes com diagnóstico de HCT, residentes em outro país.

4.9.4 Idade na Primeira Consulta em Cada Ano

Tem-se observado uma diminuição na idade da primeira consulta com o passar dos anos, chegando a 0,87 meses (26 dias) em 1996, em média. A idade máxima de início de tratamento também diminuiu (tabela 79).

TABELA 79 - IDADE DOS PACIENTES NA PRIMEIRA CONSULTA EM CADA ANO-1991-96

ANO	IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA ⁽¹⁾					
	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Número
1991	1,96	2,01	0,25	1,60	2,20	4
1992	2,07	1,40	1,50	0,76	6,36	16
1993	2,66	1,60	3,20	0,83	16,00	24
1994	1,53	1,16	1,47	0,46	10,00	48
1995 ⁽²⁾	1,31	1,10	0,83	0,40	4,86	48
1996	0,87	0,63	0,59	0,40	⁽³⁾ 3,13	52

(1) Em meses.

(2) Dado não obtido em 1 paciente, que iniciou o tratamento em outro serviço e posteriormente foi encaminhado ao Serviço de Endocrinologia Pediátrica.

(3) Paciente com diagnóstico de HCT, residente em outro país.

5 DISCUSSÃO

5.1 PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL NO ESTADO DO PARANÁ

Desde a implantação do programa piloto de rastreamento neonatal no Estado em 1990, a coordenação do programa estabeleceu que todos os pacientes detectados seriam avaliados em um único serviço, com o objetivo de possibilitar uma abordagem padronizada de todos os casos, detectar dificuldades e características próprias da população e melhorar o entendimento do problema. Outro aspecto importante é o atendimento desses pacientes em um hospital escola, que permite que estudantes de medicina e médicos em aperfeiçoamento tenham contato com o problema e conheçam a importância e os resultados do tratamento precoce da doença. Essa decisão possibilitou que este trabalho pudesse ser realizado.

O programa de rastreamento neonatal para HC no Estado do Paraná foi implantado como um estudo piloto em 1990, e teve uma abrangência crescente desde então (tabela 1).

A prevalência da doença encontrada desde o início do programa de rastreamento até maio de 1995 foi de 1 caso para cada 5.054 recém-nascidos triados, discretamente menor do que a relatada na literatura (1:4.000) na maioria dos países (LaFRANCHI, 1993, p.185). A partir de 1993 e 1994 a prevalência aumentou, devido à implantação de uma metodologia mais efetiva na reconvocação dos casos suspeitos.

Mesmo com a tendência da alta hospitalar cada vez mais precoce dos recém-nascidos, não é recomendado perder a oportunidade de colher a amostra de sangue. O fato de não se obter uma amostra antes da alta poderá resultar no atraso ou na ausência do diagnóstico. A coleta precoce, antes de 24 horas de vida, aumenta o número de falsos-positivos e pode não detectar casos de fenilcetonúria, porém detecta os casos de hipotireoidismo primário (SASLOW, POST, SOUTHARD, 1996, p.86).

O Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná recomenda que a amostra de sangue para o exame de todos os pacientes seja colhida no hospital antes da alta, independente da idade da criança.

Apesar dessa orientação, a idade média da coleta da primeira amostra de sangue nos pacientes estudados foi de 0,39 meses (entre 11 e 12 dias) (tabela 2). Muitas vezes os próprios profissionais da saúde recomendam que a amostra seja colhida somente após uma semana de vida. Tal orientação contribui para o atraso do tratamento dos pacientes portadores da doença.

Os pacientes que nascem em domicílio, os que colhem a amostra antes de 48 horas de vida, ou os que precisam repetir o exame por algum motivo, devem procurar as Unidades de Saúde do município para a coleta.

A idade média da criança no momento em que a família recebeu a primeira convocação para repetir o exame ou para consulta médica foi de 1,29 meses (tabela 2). Isto implica um intervalo de 0,9 meses (27 dias) entre a coleta do exame e a comunicação do resultado. O tempo transcorrido entre a entrada da amostra de sangue no laboratório e o início do contato da assistente social com a família é em média de 3 dias. Baseado nisso, estima-se que o atraso na convocação pode ser devido a problemas em duas fases. A primeira compreende o período entre a coleta do exame até sua chegada no laboratório, que pode ser longo se houver demora dos hospitais no envio das amostras. Recomenda-se que as amostras sejam remetidas duas vezes por semana via correio, em envelopes de porte pago. Entretanto, algumas instituições aguardam que se acumule um grande número de amostras para enviá-las juntas após um período maior do que o recomendado. A segunda fase corresponde à localização da família após um resultado confirmado ou suspeito, que pode ser dificultada pelo preenchimento incorreto ou incompleto do endereço pela pessoa que preenche a requisição, ou ainda a própria família pode fornecer dados incorretos. A rápida localização dos pacientes ainda depende da colaboração da comunidade e das prefeituras quando os mesmos residem em áreas de difícil acesso. É necessário agir em todos estes fatores para abreviar a idade em que é iniciado o tratamento.

O início do tratamento nos primeiros anos do programa foi tardio (tabela 9) em relação à recomendação da literatura de tratar as crianças no primeiro mês de vida (HOEKELMAN, 1992, p. 10), porém observa-se uma melhora com o passar dos anos (tabela 79). Esta melhora provavelmente se deve a uma maior divulgação do programa, maior conscientização dos profissionais de saúde e da população geral após detecção dos problemas. A partir do início de 1994, a convocação e reconvocação dos pacientes passou a ser realizada por uma equipe de assistentes sociais, que também passou a fazer um trabalho de esclarecimento e orientação aos hospitais e Unidades de Saúde. Este trabalho de orientação é fundamental, em decorrência da constante rotatividade dos profissionais que são responsáveis pela coleta das amostras de sangue, e contribuiu também para que o tratamento pudesse ser iniciado mais precocemente.

Há uma concordância entre a distribuição regional dos pacientes detectados (item 4.1.3 e Anexo 6) e a distribuição da população no Estado do Paraná, segundo dados do IBGE (Anexo 9). Não se detectou predomínio de casos em nenhum local específico (Anexo 6).

5.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS DOS PACIENTES AVALIADOS

Mais de 60% dos pais e mães dos pacientes avaliados não completaram o primeiro grau de escolaridade (tabela 3). Dados do IBGE mostram que 12,6 a 14,2% da população do Estado do Paraná com mais de 10 anos de idade é constituída de pessoas analfabetas ou com menos de 1 ano de estudo; cerca de 60% tem de 1 a 7 anos de estudo (que equivale ao 1º grau incompleto); 11,2 a 12,8% tem de 8 a 10 anos de estudo (que equivale ao 1º grau completo ou 2º grau incompleto); 10,1 a 11,4% tem de 11 a 14 anos de estudo (que equivale ao 2º grau completo ou 3º grau incompleto) e somente 3,4 a 4,1% tem 15 ou mais anos de estudo, que corresponde ao 3º grau completo (IBGE - Censo Demográfico do Brasil, 1991, Paraná, p. 130 e IBGE - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, Paraná, 1995, p. 8). Esta distribuição é semelhante aos níveis de escolaridade dos pais dos pacientes deste estudo (tabela 3).

Neste estudo, a relação entre a renda familiar e a escolaridade materna e

paterna mostra uma associação estatisticamente significativa (tabelas 5 e 6).

O teste do qui-quadrado não mostrou uma associação estatisticamente significativa entre a idade da primeira consulta dos pacientes e as diferentes faixas de renda e escolaridade (tabelas 10 e 11). Contudo, estas duas variáveis parecem influenciar a idade com que os pacientes iniciam o tratamento, já que entre os pacientes cujas mães possuíam 3º grau de escolaridade, 40% foram avaliados antes de 1 mês de vida e nenhum foi avaliado após 1 mês de vida. Em contraste, 21,3% dos pacientes cujas mães possuíam 1º grau de escolaridade foram avaliados antes de 1 mês de vida e 10,7% foram avaliados após 3 meses. Em relação à renda familiar, nenhum paciente que provinha de famílias com renda per capita maior ou igual a 2 salários mínimos foi avaliado após 3 meses de vida, em contraste com 17,9% dos pacientes de famílias com renda menor do que 0,5 salários mínimos, que foram avaliados após 3 meses de vida.

As características sócio-econômicas podem influenciar no tempo de início e na qualidade do tratamento, visto que repercutem em dificuldades para o transporte até o local de tratamento e obtenção da medicação, e dificultam o entendimento da doença e das repercussões do tratamento irregular. Em vista disso, é fundamental o papel da equipe multidisciplinar na orientação sobre a doença. O trabalho junto às famílias e junto à comunidade pode melhorar o acesso ao tratamento dos pacientes menos favorecidos economicamente.

5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO - LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO

5.3.1 Características Clínicas

De acordo com a avaliação diagnóstica inicial, 86,5% dos pacientes foram classificados como HCC e 13,5% foram classificados como HCT (tabela 7). A prevalência de hipotireoidismo transitório varia nos diferentes países, em torno de 5 a 10% dos pacientes detectados por testes de rastreamento neonatal. (FISHER, In: SPERLING, 1996, p. 61).

A causa do HCT não pode ser elucidada em todos os casos. Em 28,6% havia

história de ingestão de medicamento contendo iodo durante a gestação (tabela 17), sendo este o provável agente causador da elevação transitória do TSH (GRÜTERS, 1992, p. 21). Outro fato que poderia ser implicado como agente etiológico foi a alta prevalência de gestações pré-termo (26,7%), entre os pacientes com HCT (tabela 18). Os recém-natos prematuros têm maiores chances de apresentar várias formas de disfunção tireoidiana neonatal transitória (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.56-57). Não houve relato de história materna de doença tireoidiana. Não se dispõe de estudos sobre áreas com carência de iodo em nossa região e conseqüentemente sobre as suas repercussões nos testes de função tireoidiana.

Um paciente (paciente número 13, tabela 1 do Anexo 8) inicialmente classificado como HCC (TSH elevado e sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo), quando suspendeu a medicação aos 2 anos e 7 meses, apresentou cintilografia normal e T₄ e TSH séricos normais, sem que ficasse esclarecida a etiologia neste caso (tabela 53 e item 4.5.5).

A maior parte dos pacientes com HCC pertencia ao sexo feminino (2,3:1) (tabela 12). Estes dados concordam com dados da literatura, que indicam uma preponderância de 2:1 (LaFRANCHI, 1993, p.187, FISHER, In: SPERLING, 1996, p.58). Nos casos de HCT, não houve esta predominância do sexo feminino (tabela 12).

Observa-se na casuística deste estudo que 86,5% dos pacientes com diagnóstico inicial de HCC apresentavam alguma manifestação clínica de hipotireoidismo no momento da primeira consulta (tabela 13). É provável que esta alta frequência de manifestações clínicas se deva à idade tardia na primeira consulta (tabela 9). Outro fato importante é que a avaliação foi dirigida, após o diagnóstico laboratorial, para possíveis sinais e sintomas de hipotireoidismo.

A hérnia umbilical foi a manifestação clínica mais frequente: 71,9% dos pacientes com HCC e 25% dos casos classificados como HCT (tabela 15). Os pacientes com HCC apresentaram 4 sinais e sintomas clínicos em média, enquanto os pacientes com HCT apresentaram apenas 1 (tabela 16). Não se observou a presença de bócio em nenhum dos pacientes avaliados. Dados da literatura mostram que a

ocorrência de bócio é rara, mesmo em pacientes que posteriormente recebem o diagnóstico de disormonogênese ou defeitos de síntese de hormônios tireoidianos, já que o tempo em que as crianças detectadas por testes de triagem neonatal permanecem hipotireoideas é geralmente curto. O bócio pode também ocorrer em pacientes com algumas formas de hipotireoidismo transitório (GRÜTERS, 1992, p. 20-21).

Outros autores relatam uma frequência menor de manifestações clínicas: icterícia prolongada em 33% dos pacientes, pele marmórea em 33%, obstipação em 32%, hérnia umbilical em 31%, letargia em 30%, e outros sinais e sintomas menos frequentes (LaFRANCHI, 1993, p. 189). Em média, entre as crianças diagnosticadas com idade de 4 a 6 semanas, apenas 15 a 20% têm sinais sugestivos de hipotireoidismo (FISHER, In: SPERLING, 1996, p. 61). Entretanto, esses autores alertam que em menos de 5% das crianças detectadas por testes de rastreamento, o diagnóstico é suspeitado clinicamente (LaFRANCHI, 1993, p. 189; FISHER, In: SPERLING, 1996, p. 61).

Entre os nossos pacientes, dos 58 que haviam sido submetidos à avaliação médica prévia, em apenas 4 (6,7%) houve suspeita clínica da doença (tabela 14). Este dado mostra a dificuldade em fazer o diagnóstico clínico precocemente, mesmo quando os pacientes apresentam sinais e sintomas clínicos da doença com uma alta frequência.

Em 9,4% dos pacientes apareceram anomalias congênitas associadas ao hipotireoidismo (item 4.3.3), uma frequência maior do que na população geral, que é de cerca de 3% (LaFRANCHI, 1993, p. 189). A cardiopatia congênita foi a anomalia mais frequente (item 4.3.3).

5.3.2 Características Laboratoriais

Os valores médios de TSH nos testes de rastreamento foram semelhantes nos pacientes com HCC e HCT (tabela 19). Já os valores de TSH sérico na primeira consulta eram elevados nos casos de HCC (valor médio de TSH de 83,1 μ U/mL) e normais nos pacientes classificados como HCT (valor médio de TSH de 8,1 μ U/mL) (tabela 20). Cinco pacientes classificados como HCT apresentavam valores iniciais séricos de TSH maiores do que 10 μ U/mL e apenas um persistiu com estes níveis em

um segundo ou terceiro exame. Todos os pacientes com HCT apresentaram valores de T₄ constantemente normais (tabela 2 do Anexo 8).

Os valores séricos de T₃ encontravam-se normais na maior parte dos pacientes, e até elevados em alguns, mesmo naqueles com valores baixos de T₄ (tabela 1 do Anexo 8 e tabela 21). Quando a tireóide é hiperestimulada (Doença de Graves, aumento de TSH na tentativa de compensar a falência da função tireoidiana), secreta maiores quantidades de T₃ em relação ao T₄. Em consequência, em alguns pacientes com falência tireoidiana parcial, o T₄ pode ser baixo enquanto as concentrações de T₃ podem ser normais ou discretamente elevadas. Um fator adicional pode ser a conversão periférica aumentada de T₄ em T₃. Por estas razões, a determinação do T₃ sérico é menos específica do que do T₄ no diagnóstico do hipotireoidismo (LUM, NICOLOFF, SPENCER et al., 1984, p. 570; LARSEN, INGBAR, In: WILSON, FOSTER, 1992, p. 397, 452).

Os valores de T₄ antes do início do tratamento variaram de 0,1 a 12 µg/dL nos pacientes com HCC e 6,6 a 14,2 µg/dL nos pacientes classificados como HCT (tabela 22). É importante observar o grande número de pacientes com HCC com valores séricos de T₄ normais na primeira avaliação (tabela 1 do Anexo 8).

5.4 TRATAMENTO INICIAL

A dose média de *l*-T₄ no início do tratamento foi de 11,7 µg/kg/dia (tabela 23). Esta dose está de acordo com o que a literatura recomenda, entre 10-15 µg/kg/dia (FISHER, FOLEY, 1989, p.786 e GERMAK, FOLEY, 1990, p. 217).

Alguns pacientes iniciaram o tratamento com doses acima ou abaixo destes valores, por ter sido prescrita, em alguns casos, a dose de 50 µg, sem levar em consideração o peso da criança. Por exemplo, uma criança de 10 Kg iniciou o tratamento com 8 meses, com uma dose total de 50 µg, resultando em uma dose de 5 µg/kg/dia, e uma criança de 2,6 kg que também iniciou o tratamento com 50 µg/dia de *l*-T₄. Estas discrepâncias foram corrigidas com o andamento do programa. Tal conduta

foi assumida levando-se em conta a recomendação de alguns autores de iniciar o tratamento com 50 µg de *l*-T₄ em crianças com níveis de T₄ menores do que 5 µg/dL ou indetectáveis (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA E ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p.261); e em crianças de termo, com peso médio de 3-4,5 kg (FISHER, 1991, 525).

5.5 EVOLUÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

O desaparecimento dos sinais e sintomas dos pacientes classificados como HCC que apresentavam manifestações clínicas de HC antes do início do tratamento, demorou em média 1,81 meses (tabela 24).

O T₄ voltou a níveis normais em tempo menor; 1,32 meses (tabela 25). Dados da literatura mostram que pacientes com hipotireoidismo que iniciam o tratamento com doses de *l*-T₄ de 10-15 µg/kg/dia, normalizam os valores de T₄ em período inferior a 3 semanas. (FISHER, 1991, p. 526). Para que esse tempo fosse mais longo nesta casuística, pode ter contribuído o fato de aqueles pacientes que não haviam apresentado normalização clínica e laboratorial na segunda consulta, só terem sido avaliados novamente cerca de 1,5 a 2 meses após o início do tratamento.

Os valores do TSH normalizaram em tempo semelhante às manifestações clínicas (1,83 meses) (tabela 25). Em alguns pacientes nos quais houve normalização tardia do TSH, não pode ser descartado o uso irregular da medicação.

O coeficiente de correlação de Pearson sugere haver uma tendência de correlação entre os valores iniciais de TSH e o tempo de normalização clínica e entre o número de manifestações clínicas e o tempo de normalização do T₄ (tabela 2 do Anexo 7). Isto poderia sugerir que algumas características iniciais poderiam ter valor na predição da normalização clínica e laboratorial.

Em 21% dos pacientes, foi detectada, em algum momento, suspensão do tratamento por um período de tempo maior do que duas semanas (tabela 26). O teste do qui-quadrado mostrou uma associação estatisticamente significativa entre este parâmetro e os diferentes grupos de escolaridade materna. A renda familiar também

parece influenciar este parâmetro, já que o nível de significância encontrado, de 0,05, está no limite do nível de significância estabelecido (tabela 28).

Esses dados sugerem que a suspensão da medicação pode estar relacionada com dificuldades financeiras da família para obtenção da medicação (apesar do baixo custo e do fornecimento da medicação pelo serviço em alguns períodos), além de suspensão do tratamento por negligência da família ou falta de compreensão do problema.

Deve-se levar em conta que algumas famílias podem não ter relatado este fato ao médico. Isto poderia explicar, entre os pacientes que não relataram interrupção do uso da medicação (50), porque 16% (8) apresentaram valores de TSH maiores do que 10 μ U/mL (tabela 35) e 28% (14) apresentaram valores de T_4 menores do que 10 μ g/dL (tabela 38). Provavelmente este fato não se deve à dose inadequada, já que a dose média de *l*- T_4 prescrita manteve-se por volta de 8 μ g/kg/dia nas várias idades (tabela 40), além do coeficiente de correlação de Pearson não mostrar associação estatisticamente significativa entre a dose de *l*- T_4 prescrita nas várias idades e os valores de T_4 e TSH (tabela 3 do Anexo 7).

Entre os pacientes que relataram interrupção da medicação por um período maior do que 2 semanas, 40% apresentaram em algum momento níveis de TSH maiores do que 10 μ U/mL e 50% apresentaram valores T_4 menores do que 10 μ g/dL (tabela 35).

Os valores médios de TSH durante as várias idades dos pacientes em tratamento mantiveram-se dentro dos níveis recomendados pela literatura, isto é, abaixo de 10 μ U/mL (tabela 29) (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA e ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p. 261; GRÜTERS, DELANGE, GIOVANELLI et al., 1994, p. 2). Entretanto, 20% dos pacientes voltaram a apresentar TSH acima de 10 μ U/mL após atingirem valores normais durante um certo período (tabela 32). Somente 33,3% dos pacientes que apresentaram TSH maior do que 10 μ U/mL na evolução, relataram suspensão da medicação por um período menor do que duas semanas (tabela 35). O restante dos pacientes podem ter omitido o fato ou podem ter ficado um tempo menor sem usar a medicação.

A elevação das concentrações séricas de TSH em pacientes portadores de

hipotireoidismo congênito em tratamento tem sido relatada por vários autores, com uma frequência de TSH acima de 7 ou acima de 10 $\mu\text{U/mL}$ variando de 34 a 52% dos pacientes no primeiro ano de vida. No segundo e terceiro ano essa porcentagem cai para cerca de 42 a 43% dos pacientes. Tais elevações nas concentrações de TSH estão associadas com a dose de *l*-T₄ administrada e com os valores do T₄ sérico. Nos pacientes com hipotireoidismo congênito, tem-se observado que valores de T₄ entre a faixa média e inferior da normalidade têm sido associados com elevações nas concentrações de TSH, sugerindo que os pacientes com hipotireoidismo necessitam de doses mais altas de *l*-T₄ para manter o TSH normal, e que o TSH seria um parâmetro melhor para monitorar o tratamento do que o T₄. O TSH também poderia ser mais útil em identificar pacientes que usam a medicação somente antes das consultas médicas, que podem permanecer com valores de T₄ normais e elevações persistentes de TSH (GRANT, FUGGLE, SMITH, 1993, p. 555, 557-558).

Os valores médios de T₃ nas várias idades mantiveram-se relativamente altos: entre 177,9 e 215,1 ng/dL (tabela 30). Os valores médios de T₄ permaneceram entre os valores recomendados pela literatura: entre 10 e 16 $\mu\text{g/dL}$ (FISHER, 1991, p. 524-525 e ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA e ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p. 261) (tabela 31). Dos pacientes em tratamento, 31,7% apresentaram em algum momento valores séricos de T₄ menores do que 10 $\mu\text{g/dL}$ (tabela 32). Entre este último grupo, somente 26,3% relataram suspensão do uso da medicação por um período maior do que duas semanas (tabela 38). A ocorrência de T₄ menor do que 10 $\mu\text{g/dL}$ foi semelhante entre os diferentes grupos de escolaridade materna e renda familiar per capita (tabelas 36 e 37).

É importante ressaltar que cerca de 68,3% dos pacientes apresentaram em algum momento evidências laboratoriais de hipertireoidismo (tabela 39). Até os 24 meses de idade foram observados pacientes com valores de T₄ acima de 20 $\mu\text{g/dL}$ (tabela 31).

5.6 ÚLTIMA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Por ocasião da última avaliação, verificou-se que, dos 111 pacientes que foram encaminhados ao serviço, 95 estavam em acompanhamento e 6 foram perdidos para

acompanhamento. Entre os 16 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo transitório, 8 receberam alta e 7 continuavam em acompanhamento, porém sem tratamento (tabela 41). Os dois óbitos observados ocorreram em crianças com anomalias congênitas associadas. O número de pacientes perdidos para acompanhamento pode ser considerado pequeno, em vista das características sócio-econômicas da população de estudo e de a maior parte dos pacientes ser procedente de cidades do interior do Estado. Estas famílias mudaram de endereço e não puderam mais ser encontradas. Posteriormente, dois desses pacientes retornaram para o acompanhamento. Desde a primeira consulta os pacientes são orientados por uma equipe multidisciplinar sobre a importância do tratamento e sobre as consequências da doença não tratada. Entretanto, em alguns casos, os fatores sócio-econômico-culturais dificultam o entendimento e o acesso ao tratamento. Observa-se na tabela 42 que todos os pacientes que abandonaram o tratamento provinham de famílias com renda familiar per capita menor do que 0,5 salários-mínimos, com graus variáveis de escolaridade materna.

Nesta última avaliação, 10,7% dos responsáveis pelos pacientes relataram estar administrando a medicação prescrita de forma irregular (item 4.6.3). O teste do qui-quadrado não mostrou uma associação estatisticamente significativa entre esta variável e os diferentes grupos de renda familiar e escolaridade materna (tabelas 44 e 45). Contudo, parece haver uma tendência de este fato ocorrer mais em famílias com renda menor e com níveis de escolaridade materna mais baixos, já que 15,4% dos pacientes cujas famílias possuíam renda familiar per capita menor do que 0,5 salários mínimos relataram estar usando a medicação de forma irregular, o que não ocorreu nas famílias com renda maior do que 2 salários mínimos per capita. Em relação à escolaridade materna, observa-se fato semelhante.

Entre os pacientes com diagnóstico inicial de HCT, dois apresentaram na última avaliação elevações discretas de TSH (9,9 e 18,7 $\mu\text{U}/\text{mL}$) (tabela 3 do Anexo 8), com hiper-resposta ao teste de estímulo com TRH (tabela 4 do Anexo 8). Estes pacientes estão ainda em investigação.

Em 1989 MIKI et al. relataram 16 pacientes com hipertireotropinemia transitória, acompanhados por um período de 2 a 7 anos, com valores de TSH entre 2 e

7 semanas de idade variando de 17 a 77 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Os valores séricos de T_4 e T_4 livre, as taxas metabólicas e os valores de captação tireoidiana de radioiodo eram normais. Todos os pacientes tinham respostas exageradas do TSH ao TRH, e nenhum tinha anticorpos bloqueadores de TSH detectáveis. Os valores de TSH normalizaram espontaneamente em 6 meses em 11 crianças. Três pacientes desenvolveram um pequeno bócio difuso entre 5 e 7 anos. O mecanismo da doença ainda permanece obscuro. Se for descartada uma doença primária nestes pacientes e os demais exames forem normais, a conduta pode ser expectante (FISHER, In: SPERLING, 1996, p.56-7 e MIKI et al., 1989, p.1177).

RAPAPORT et al. em 1993 estudaram 68 pacientes com testes de rastreamento neonatal alterados, cujos testes de função tireoidiana séricos estavam apenas discretamente alterados (TSH entre 5 e 11 $\mu\text{U}/\text{mL}$). Esses pacientes foram submetidos à determinação da resposta do TSH ao estímulo com TRH. Em 28 pacientes as respostas foram consideradas normais e 40 deles foram considerados hiper-responsivos (pico de TSH $> 35 \mu\text{U}/\text{mL}$). Os 40 pacientes com respostas exageradas ao TRH foram tratados com *l*- T_4 . Posteriormente, foram demonstradas elevações de TSH em 13 pacientes durante o tratamento ou após suspensão da medicação. Após o reinício da *l*- T_4 ou aumento da dose houve normalização do TSH. Quatro crianças repetiram a resposta exagerada ao TRH após 3 anos de idade. Em uma criança evidenciou-se uma tireóide ectópica à cintilografia. Nem todos os pacientes com hiper-resposta ao TRH foram reavaliados pelos autores. Ainda não está estabelecido se estes pacientes necessitam de tratamento ou não, e se alguns destes pacientes terão respostas normais de TSH ao TRH quando forem reavaliados aos 3 anos (RAPAPORT, SILLS, PATEL et al., 1993, p. 889-894).

Posteriormente, HARADA et al. estudaram pacientes com elevações discretas de TSH (TSH abaixo de 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$), detectados por testes de rastreamento neonatal. Foram detectados 20 pacientes com hipotireoidismo com TSH inicial menor do que 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Segundo os autores, os pacientes com hipotireoidismo leve devem ser tratados pelo menos até os 3 anos de idade, pois mesmo pacientes com valores de

T₄ normais-baixos têm risco de sequelas neurológicas. A gravidade do hipotireoidismo no momento dos testes de rastreamento não está relacionada com a gravidade à época dos testes confirmatórios (HARADA, ICHIHARA, ARAI et al., 1995, p. 181, 190).

O valor médio de TSH nos pacientes em tratamento situava-se dentro do normal (3,1 µU/mL) (tabela 46). Entretanto, 62,2% dos pacientes com HCC apresentaram valores de TSH suprimido (menor do que 0,3 µU/mL, de acordo com o método utilizado).

Somente 33,8% dos pacientes (tabela 51) apresentaram valores de T₄ dentro dos níveis recomendados pela literatura, entre 10 e 16 µg/dL (FISHER, 1991, p. 524-525; LARSEN, INGBAR, In: WILSON, FOSTER, 1992, p. 461 e ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA e ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREÓIDE, 1993, p. 261). Em 59,5% dos pacientes observaram-se valores de T₄ considerados elevados (tabela 51). Esses dados sugerem que a dose de *l*-T₄ utilizada possa estar sendo excessiva, apesar de o coeficiente de correlação de Pearson não mostrar uma associação significativa entre a dose de *l*-T₄ prescrita e os valores de TSH e T₄ na última avaliação (tabela 4 do Anexo 7).

Outro fator que poderia ser implicado como causa destes altos níveis de T₄ observados na última avaliação (tabela 51) e também nas diversas idades em que os pacientes foram submetidos às dosagens hormonais (tabela 31, tabela 39), seria o horário de coleta das amostras de sangue. Os pacientes são orientados a ingerir a *l*-T₄ no início da manhã, e as amostras de sangue foram colhidas no período da tarde, no mínimo 6 horas após a ingestão. Alguns autores recomendam que a determinação sérica dos hormônios tireoidianos deva ser realizada pela manhã em jejum, antes da ingestão da medicação (SOPPI, IRJALA, KAIHOLA et al., 1984, p. 356; FOCARILE, RONDANINI, BOLLATI et al., 1984, p. 1212; FREY, JOHANNESSEN, KAPELRUD, SAND, 1987, p. 163; VOLTA, GHIZZONI, DAVOLI et al., 1989, p. 110). Entretanto, a elevação na concentração sérica de T₄ e diminuição do TSH observada após a ingestão da *l*-T₄ atingem o ápice 30 minutos após a ingestão e as concentrações voltam a valores semelhantes aos basais em 6 a 8 horas (SOPPI et al., 1984, p. 354). Alguns

autores preconizam que o intervalo entre a ingestão da medicação e as dosagens hormonais pode ser de 4 a 5 horas (JENNINGS, O'MALLEY, GRIFFIN et al., 1984, p. 1646). Em vista disso, acredita-se ser pouco provável que as alterações laboratoriais observadas sejam decorrentes do horário de coleta das amostras, a menos que os pacientes tenham ingerido a *l*-T₄ imediatamente antes da consulta médica.

Em contraste com a alta frequência de pacientes com valores de T₄ elevados na última avaliação (tabela 51), somente 10,7% dos pacientes avaliados apresentavam alguma manifestação clínica de hipertireoidismo (item 4.6.2.2). Este fato tem sido definido como hipertireoidismo subclínico, e em adultos tem sido associado com efeitos metabólicos indesejáveis, como aumento da contratilidade miocárdica, traduzida por diminuição do intervalo sistólico (JENNINGS et al., 1984, p. 1645; BANOVA, PAPIĆ, BILSKER et al., 1989, p. 809).

Em crianças com hipotireoidismo congênito, tem-se observado que as altas doses de *l*-T₄ administradas são benéficas para o seu desenvolvimento intelectual (HEYERDAHL, KASE, LIE, 1991, p. 854; ROVET, EHRLICH, 1995, p. 380; DUBUIS, GLORIEUX, RICHER et al., 1996, p. 226). Contudo, os valores séricos elevados de T₄ têm sido relacionados com problemas comportamentais nos primeiros anos de vida (ROVET, EHRLICH, SORBARA; 1989, p. 66; ROVET, EHRLICH, 1995, p. 380) e com dificuldades de atenção e concentração em crianças maiores (ROVET, EHRLICH, 1995, p. 380, 383). Segundo STOCKMAN (1991, p. 424), pode-se conviver com as dificuldades temperamentais ocasionadas pelos valores elevados de T₄, para permitir o desenvolvimento intelectual adequado da criança.

A alta frequência de valores elevados de T₄ (59,5%) na última avaliação (tabela 51) não foi acompanhada de elevação do T₃ em grande número de pacientes. Os valores de T₃ estavam dentro do normal em 84,9% dos pacientes em tratamento (tabela 49). Este fato também está relatado na literatura (JENNINGS et al., 1984, p. 1646; BANOVA et al., 1989, p. 809; DUBUIS et al., 1996, p. 224).

Observou-se uma alta prevalência de anemia tanto nos pacientes com HCC (40,5%) como nos pacientes com HCT (33,3%), na maioria dos casos associada com

microcitose (VCM diminuído) (tabela 52). A anemia decorrente do hipotireoidismo ocorre em resposta à diminuição do requerimento de oxigênio e diminuição da produção de eritropoítina, que ocasionam diminuição da massa de glóbulos vermelhos, com anemia normocrômica normocítica (LARSEN, INGBAR, IN: WILSON, FOSTER, 1992, p. 448). Outros autores relatam a ocorrência de anemia macrocítica nos pacientes com hipotireoidismo e associam a anemia microcítica com a deficiência de ferro, entre outras causas (OSKI, In: NATHAN, OSKI, 1992, p. 352; DALLMAN, YIP, OSKI, In: NATHAN, OSKI, 1992, p. 413-414, 422). As características sócio-econômicas dos pacientes deste estudo também devem ser levadas em conta (tabelas 3 e 4), já que representam uma população de maior risco para desenvolver anemia por deficiência de ferro (MOFFATT, LONGSTAFFE, BESANT et al., 1994, p. 528). Baseando-se nestas observações, apesar de não terem sido determinados os valores de ferritina sérica nestes pacientes, é possível sugerir que a anemia seja decorrente de deficiência de ferro, e não associada com a doença ou com o tratamento.

5.7 AVALIAÇÃO CINTILOGRÁFICA

A confirmação do diagnóstico inicial pode ser feita somente em 19 pacientes com diagnóstico inicial de HCC (tabela 53). A maior parte dos pacientes era portadora de tireóide ectópica (57,9%); em 26,3% dos pacientes não se evidenciou tecido tireoidiano à cintilografia, dois pacientes apresentavam tireóide tópica, de tamanho diminuído, e uma paciente apresentava tireóide tópica e de tamanho normal (item 4.6.5). Dados da literatura apontam as disgenesias de tireóide como a causa mais comum de hipotireoidismo congênito (cerca de 85% dos casos), decorrentes de tireóide ectópica em 2/3 dos casos (LaFRANCHI, 1993, p. 187).

5.8 EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso e estatura médios de nascimento dos pacientes avaliados estavam dentro do normal (tabelas 54 e 55). Na primeira consulta, o escore Z da estatura encontrava-se mais baixo, podendo refletir perda de estatura no período pré-tratamento

(tabela 56). Na última avaliação, os escores Z médios do peso e da estatura encontravam-se dentro do normal (tabela 57).

A idade óssea dos pacientes (tabela 58), avaliada pelo método de GREULICH & PYLE, na época da última avaliação teve uma relação diretamente proporcional com a idade dos pacientes, mostrando que, no momento, as doses de l -T₄ utilizadas não repercutiram em avanço da maturação esquelética.

5.9 DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

Devido às diferentes idades dos pacientes que foram avaliados (tabela 59) e devido às dificuldades de realizar avaliações de Q.I. nesta idade, optou-se por aplicar o teste CAT/CLAMS, que, além da facilidade da aplicação, adaptava-se bem à faixa etária dos pacientes estudados. Este teste foi aplicado com o intuito de servir como uma triagem para detectar atrasos no desenvolvimento.

O coeficiente de correlação de Pearson mostrou que existe uma relação inversa entre a idade dos pacientes no momento da avaliação do desenvolvimento psicomotor e os resultados dos Q.D. CAT, CLAMS e CAT/CLAMS (tabela 5 do anexo 7), isto é, quanto maior a idade dos pacientes à época da avaliação, menores os valores dos escores. Dados da literatura mostram que a sensibilidade do teste em detectar atrasos e o seu valor preditivo melhoram à medida que aumenta a idade dos pacientes avaliados. Semelhante ao que ocorre com o Teste de Bayley e outros testes de inteligência infantil, o valor preditivo do teste CAT/CLAMS é limitado em crianças muito jovens (menores de 1 ano de idade), mas melhora com o passar do tempo. As prováveis razões para isso podem estar relacionadas com a avaliação, já que em crianças mais velhas há um número maior de itens objetivos, mais itens baseados na linguagem, menos itens que dependem do relato dos pais, e as crianças são geralmente mais cooperativas (ROSSMAN et al., 1994, p. 404 e 408). Esta poderia ser a explicação para esta relação inversa entre a idade dos pacientes avaliados e os resultados dos escores.

A análise do Q.D. CAT (tabela 60) mostrou que os pacientes apresentam

escores menores do que o grupo controle. Esta diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa. Na análise do Q.D. CLAMS (tabela 61) e do Q.D. CAT/CLAMS (tabela 62), também observou-se uma diferença entre os os pacientes e o grupo controle, porém não estatisticamente significativa. Nestes dois últimos, entretanto, a diferença ente os pacientes e o grupo controle foi maior do que a observada na análise do Q.D. CAT, e o nível de significância encontrado aproximou-se de 0,05, sugerindo que pode existir alguma diferença entre os grupos.

Não se observou diferença estatisticamente significativa nos resultados dos Q.D. CAT, CLAMS e CAT/CLAMS entre os pacientes com HCC e com HCT (tabelas 60, 61 e 62).

Quando analisados os resultados dos Q.D. CAT, CLAMS e CAT/CLAMS dos pacientes com HCC, de acordo com as características sócio-econômicas, observa-se que existe uma tendência de os pacientes apresentarem escores maiores à medida que aumentam os níveis de escolaridade materna e renda familiar (tabelas 63, 64, 65, 66, 67 e 68). Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes cujas mães tinham o 2º grau completo e aqueles com níveis menores de escolaridade (exceto o 2º grau incompleto) em relação ao Q.D. CLAMS (tabela 64). Analisando-se o Q.D. CAT/CLAMS, também observa-se uma diferença entre as mães com 2º grau completo em relação àquelas com 1º grau completo, 1º grau incompleto e 2º grau incompleto (tabela 65). A análise do Q.D. CLAMS mostrou uma diferença significativa entre o grupo com renda maior ou igual a 2 salários mínimos e aquele com renda de 0,5 a 1 salário mínimo (tabela 67) e do Q.D. CAT/CLAMS entre o grupo com renda maior ou igual a 2 salários mínimos em relação aos grupos com renda menor do que 0,5 e de 0,5 a 1 salário mínimo (tabela 68). As diferenças entre os grupos no Q.D. CAT não foram estatisticamente significativas, tanto em relação à escolaridade materna (tabela 63) como em relação à renda familiar (tabela 66).

Observa-se que, tanto no que se refere à comparação dos pacientes com o grupo controle como na análise dos pacientes de acordo com níveis de escolaridade materna e renda familiar, as diferenças são observadas principalmente com o Q.D.

CLAMS. Esta parte do teste CAT/CLAMS avalia habilidades de linguagem, e os pacientes que apresentam dificuldades somente nestes itens, podem ser portadores de problemas de comunicação e não de déficit intelectual global, como é o caso de pacientes que apresentam dificuldades no desempenho das habilidades viso-motoras (Q.D. CAT) e nas habilidades de linguagem (Q.D. CLAMS) (WACHTEL, 1994, p. 414).

A ausência de diferença estatisticamente significativa entre os os pacientes e o grupo controle poderia ser explicada pelo fato de que as diferenças notadas nos grupos de pacientes separados por níveis de escolaridade materna e renda familiar podem ter tido uma influência tão importante, que não permitiram que os pacientes e seus controles fossem diferentes quando analisados em conjunto, já que os grupos eram pareados um.

As diferenças nos resultados da avaliação do desenvolvimento psicomotor dos pacientes de acordo com características socio-econômicas podem ser devidas ao fato de o tratamento ser realizado mais adequadamente nos pacientes com níveis de renda e escolaridade melhores. Outro aspecto é a interferência do meio no desenvolvimento da criança, por meio de condições nutricionais, estímulo e atenção dispensada à criança. Vários fatores de risco chamados ambientais podem influenciar o desenvolvimento psicomotor das crianças, entre eles, fatores nos quais os recursos da família são limitados, ou as habilidades paternas estão prejudicadas. Estas condições podem afetar o desenvolvimento da criança por meio do estado nutricional, predisposição a doenças, falta de estímulos positivos provenientes do meio ambiente, atitudes que prejudicam o desenvolvimento emocional e social da criança, e exposição a toxinas ambientais, entre outros (ALLEN, 1993, p. 486). A anemia, por si só, pode ser um fator determinante de atraso no desenvolvimento psicomotor de crianças (MOFFATT et al., 1994, p. 531).

Está bem estabelecida na literatura a importância do início precoce do tratamento para permitir um desenvolvimento intelectual adequado dos pacientes com hipotireoidismo congênito (KOOISTRA et al., 1994, p. 903, 906). Entre os pacientes avaliados, observa-se uma tendência de todos os escores serem maiores nos pacientes

que iniciaram o tratamento antes de 1 mês de vida, com uma diferença estatisticamente significativa nos Q.D. CLAMS e Q.D. CAT/CLAMS (tabela 69).

Os valores dos escores dos pacientes com valores iniciais de T_4 menores do que $2 \mu\text{g/dL}$ também foram mais baixos, com diferença estatisticamente significativa no que se refere ao Q.D. CAT e Q.D. CAT/CLAMS (tabela 70). Estes dados são semelhantes aos encontrados por outros autores, que relacionam o desenvolvimento intelectual dos pacientes com características iniciais que podem indicar a gravidade da doença tireoidiana, como os valores iniciais de T_4 e a maturação óssea (que não foi avaliada em nossos pacientes) (GLORIEUX et al., 1985, p.914-915; ROVET et al., 1987, p.702; GLORIEUX et al., 1988, p.7-8 e SIMONS et al., 1994, p. 233).

As diferenças na evolução dos pacientes com doença mais grave, no futuro, talvez possam ser eliminadas com tratamento mais precoce e controle adequado. DUBUIS et al., em 1996, avaliando crianças de 18 meses de idade, não encontraram diferenças importantes no desenvolvimento em pacientes com doença grave e moderada, provavelmente devido a uma combinação de tratamento precoce (idade média de 14 dias) e altas doses de $l\text{-}T_4$ (dose média de $11,6 \mu\text{g/kg/dia}$) no início do tratamento (DUBUIS et al., 1996, p. 224-225).

Os programas de rastreamento neonatal são fundamentais para que o tratamento da doença seja iniciado precocemente. Entretanto, as análises dos resultados encontrados são igualmente importantes, para permitir uma melhoria na qualidade do tratamento dos pacientes e possibilitar um desenvolvimento de acordo com o seu potencial genético.

Em relação aos pacientes que relataram suspensão do uso da medicação, observou-se que apresentaram escores de avaliação do desenvolvimento psicomotor mais baixos, porém sem diferença estatisticamente significativa (tabelas 71, 72, 73). Da mesma forma, os pacientes com manifestações clínicas de hipotireoidismo no momento da aplicação do teste, apresentaram um desempenho pior do que o restante do grupo (tabela 74), porém sem diferença estatisticamente significativa. É possível que a existam períodos críticos no desenvolvimento do SNC, nos quais a ausência de

tratamento causa sequelas irreversíveis, e outros períodos em que as conseqüências podem não ser tão graves.

Os pacientes com manifestações clínicas de hipertireoidismo no momento da avaliação, ao contrário, apresentaram um melhor desempenho em relação ao Q.D. CAT (tabela 75). ROVET et al. evidenciaram melhores habilidades viso-motoras aos 3 anos de idade em pacientes com níveis elevados de T_4 no início da infância (ROVET et al., 1989, p. 67). Entretanto, não podemos afirmar que o melhor desempenho dos nossos pacientes no teste seja decorrente disto, já que o número de pacientes com manifestações de hipertireoidismo (item 4.6.2.2) foi pequeno em relação ao número de pacientes com valores elevados de T_4 (tabela 51). Além disso, os resultados dos escores não se correlacionaram com os valores de T_4 no momento da avaliação (tabela 8 do anexo 7).

Não se observou uma diferença importante nos escores dos pacientes com etiologias diferentes (tabela 76). O número de pacientes para comparação entre os diferentes grupos de etiologia, contudo, pode ter sido insuficiente para que se pudesse evidenciar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A avaliação do desenvolvimento psicomotor desses pacientes permitiu encaminhar aqueles nos quais se detectou anormalidades para estimulação e orientação especializada. Além disso, as famílias foram orientadas quanto à importância da estimulação para o desenvolvimento adequado das crianças e sobre a possibilidade de recuperação dos atrasos detectados que fossem decorrentes de fatores ambientais (CARRAZZA, PATAH, MARCO et al., 1993, p. 174).

As observações do excelentes resultados de crianças com hipotireoidismo congênito detectadas e tratadas logo após o nascimento, permitiram a alguns autores sugerir que testes formais de função cognitiva fossem limitados àquelas crianças com diagnóstico após 1 mês de vida, ou com dificuldades escolares. (EHRlich, 1995, p.25). O teste CAT/CLAMS, por ser um teste de triagem, poderia ser útil no acompanhamento dos pacientes detectados por testes de rastreamento, ficando os testes formais reservados para aqueles nos quais se detectasse alguma anormalidade.

5.10 EVOLUÇÃO DO PROGRAMA DE RASTREAMENTO NEONATAL

O Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná foi sendo aperfeiçoado, desde a sua implantação como um programa piloto em 1990. Em consequência, o número de recém-nascidos triados tem aumentado progressivamente (tabela 77). Não se tem uma idéia exata da abrangência do programa, já que o número de recém-nascidos no Estado, fornecido pelo IBGE, não reflete a totalidade dos nascimentos do Estado. O número de casos detectados aumentou progressivamente, principalmente devido a uma reconvocação mais efetiva dos casos suspeitos. No início do programa, possivelmente alguns casos foram perdidos. Entretanto, até o momento, não se tem conhecimento de pacientes com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo congênito, com testes de rastreamento neonatal normal. A prevalência atual de casos confirmados é semelhante à relatada na literatura (LaFRANCHI, 1993, p. 185).

Chama a atenção o número de pacientes que foram a óbito antes da comunicação do resultado do teste de triagem neonatal (item 4.8.2). Estes pacientes podem ter ido a óbito em decorrência da própria doença ou por doenças associadas. Este é mais um fator que mostra a importância do problema e da necessidade de orientação para que as famílias procurem o resultado dos exames o mais precocemente possível, já que algumas vezes existe um intervalo grande entre a disponibilidade do resultado e a localização da família para o início do tratamento (tabelas 2 e 8).

Desde a implantação do Programa de Rastreamento Neonatal tem-se tentado melhorar a estrutura do programa com o objetivo de iniciar o tratamento cada vez mais precocemente. No ano de 1996, a idade média na primeira consulta ficou abaixo de 1 mês de vida, com alguns pacientes sendo tratados antes de 10 dias de vida (tabela 79). Também foi possível diminuir a idade máxima de início de tratamento.

Ainda não é possível prevenir o nascimento de crianças com hipotireoidismo congênito por outras causas que não a deficiência endêmica de iodo, mas os programas de triagem neonatal têm sido muito bem-sucedidos em prevenir o retardo mental decorrente desta doença (MORREALLE DE ESCOBAR et al., 1987, p.13).

6 CONCLUSÕES

- A prevalência do hipotireoidismo congênito foi de 1 caso detectado a cada 4.327 nascidos-vivos.
- A idade média na primeira consulta dos 111 pacientes avaliados foi de 1,88 meses; em 1996 diminuiu para 0,87 meses. Isso mostra que o Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná está sendo efetivo no diagnóstico precoce dos pacientes portadores da doença.
- O diagnóstico inicial foi de hipotireoidismo congênito confirmado em 86,5% dos pacientes.
- Entre os pacientes com hipotireoidismo transitório, houve relato de ingestão de medicamento contendo iodo pela mãe durante a gestação em 28,6%, e de prematuridade em 26,7%.
- Em apenas 6,9% dos pacientes houve suspeita clínica de hipotireoidismo prévia ao diagnóstico laboratorial.
- Entre os pacientes com diagnóstico inicial de hipotireoidismo confirmado, submetidos à cintilografia de tireóide após 2 anos e 6 meses, o diagnóstico foi: tireóide ectópica em 57,9%, tireóide ausente em 26,3% e tireóide tópica em 15,8%.
- Em algum momento da evolução, 68,3% dos pacientes apresentaram valores de TSH suprimidos e 68,3% apresentaram valores de T₄ elevados.
- A avaliação do desenvolvimento psicomotor realizada por meio do teste CAT/CLAMS não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes e o grupo controle e entre os pacientes com HCC e os pacientes com HCT.
- Não se observaram diferenças significativas nos escores dos pacientes que relataram uso irregular da medicação, nos diferentes grupos etiológicos, e nos escores dos pacientes com ou sem manifestações clínicas de hipotireoidismo na última avaliação.

- Observou-se diferença estatisticamente significativa nos Q.D. CLAMS (habilidades de linguagem) e Q.D. CAT/CLAMS (escore combinado) dos pacientes de acordo com a escolaridade materna e renda familiar per capita.
- Os pacientes com idade menor do que 1 mês na primeira consulta apresentaram Q.D. CLAMS (habilidades de linguagem) e Q.D. CAT/CLAMS (escore combinado) maiores do que os pacientes com idade maior do que 1 mês na primeira consulta; esta diferença foi estatisticamente significativa.
- Os pacientes com valores iniciais de T₄ maiores do que 2 µg/dL apresentaram Q.D. CAT (habilidades viso-motoras) e Q.D. CAT/CLAMS maiores do que os pacientes com valores iniciais de T₄ menores do que 2 µg/dL, com diferença estatisticamente significativa.

ANEXO 1 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

PROTOCOLO DE IDENTIFICAÇÃO SÓCIO ECONÔMICO CULTURAL
SERVIÇO ENDOCRINOPEDIATRIA
1ª CONSULTA - HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

01. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

DATA: _____

Nome: _____ Reg. _____

Nascimento: _____ Naturalidade: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Religião: _____

Filiação Pai: _____

Mãe: _____

Procedência: _____ Área Urbana: () Área Rural ()

Endereço: _____

Fone de contato: _____ Falar com: _____

02. COMPOSIÇÃO FAMILIAR

Nome	Idade	Sexo	Parentesco	Escolaridade	Renda (SM)

03. SITUAÇÃO PROFISSIONAL

Pai: _____

Mãe: _____

Empresa: _____

Endereço: _____

04. SITUAÇÃO HABITACIONAL

Casa:

Madeira () Alvenaria () Mista ()

Própria () Alugada () Em Aquisição () Cedida () Outros ()

Nº de Cômodos () Luz () Água () Saneamento: () Instalação Sanitária ()

Utensílios ()

05. SITUAÇÃO ATUAL DE SAÚDE

Atendimento: Ambulatorial () Internado ()

Diagnóstico Clínico: _____

Início do Tratamento: _____ Local: _____

06. OUTRAS INFORMAÇÕES

Assistente Social: _____

ALIMENTAÇÃO: _____

D.P.M. : (vide DENVER) _____

Q.R.O.A.: _____

H.M.F. - Doença tireoideana, DPE, retardo mental, surdo-mudez.

	Idade	Estatura	Peso	Saúde
Pai				
Mãe				
Irmãos				

	Vivo	Falecido	Saúde
Avô Paterno			
Avó Paterna			
Avô Materno			
Avó Materna			
Tios			
Primos			
Bisavô Paterno			
Bisavó Paterna			
Bisavô Paterno			
Bisavó Paterna			
Bisavô Materno			
Bisavó Materna			
Bisavô Materno			
Bisavó Materna			

EXAME FÍSICO

Peso: ()

P=FC: _____ FR: _____

Estatura: ()

Temperatura: _____

Perímetro cefálico: ()

PA: _____

Marque com um X no que está presente:

 choro rouco pele fria macroglossia palidez font.post.ampla (> 1cm diâmetro) livedo reticularis icterícia prolongada (> 7 dias) pele infiltrada abdome globoso base nasal alargada hérnia umbilical hipertelorismo ocular hipotonia obstipação bócio dificuldade às mamadas hipoatividade outros

	Normal	Alterado
Cabeça		
Pescoço/Tireóide		
Tórax		
Abdome		
Pele		
Desenvolvimento Sexual		

DISCUSSÃO E HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

EXAMES SOLICITADOS:

MEDICAÇÃO/ORIENTAÇÃO:

RETORNO: _____

PROCEDIMENTO NA PRÓXIMA CONSULTA:

ASSINATURA: _____

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
EXAMES COMPLEMENTARES

EXAMES OBRIGATÓRIOS:

1 - TESTES DE RASTREAMENTO:

	1º	2º	3º	4º
Data				
TSH				
T ₄				

2 - DOSAGENS SÉRICAS INICIAIS:

T₃ _____
T₄ _____
TSH _____

3 - CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE (2-3 anos)

4 - PSICOMETRIA

Idade: _____
Resultados: _____

EXAMES EVENTUAIS

1. Idade óssea
2. Dosagem de globulina ligadora de tiroxina
3. Teste TRH
4. Dosagem de anticorpos maternos bloqueadores da tireóide
5. Dosagem de T₄ livre
6. Hemograma
7. Outros

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

RETORNOS

Data: _____ Registro: _____ Nº Consulta: _____
 Nome: _____ Idade: _____

Resumo da História e Diagnóstico

Medicação:

_____ l-tiroxina _____ µg/dia
 _____ µg/Kg/dia

Q.P. e evolução desde a última consulta:

EXAME FÍSICO

P: () P=FC: FR:
 E: () Temperatura:
 PC: () PA:

INSPEÇÃO GERAL: (vide tabela do exame físico da 1ª consulta):

CABEÇA:

Fontanela Ant.: _____ Dentição:
 Fontanela Post.: _____

PESCOÇO/TIREÓIDE:

TÓRAX: ABDOME:
 MM: PELE:
 DES. SEXUAL: P: M: NEUROLÓGICO
 PÊNIS: T:

ACHADOS LABORATORIAIS: _____

ANÁLISE:

CONDUTA: _____

RETORNO: _____

ASSINATURA: _____

ROTINA DE ATENDIMENTO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

- **Avaliação Inicial:**

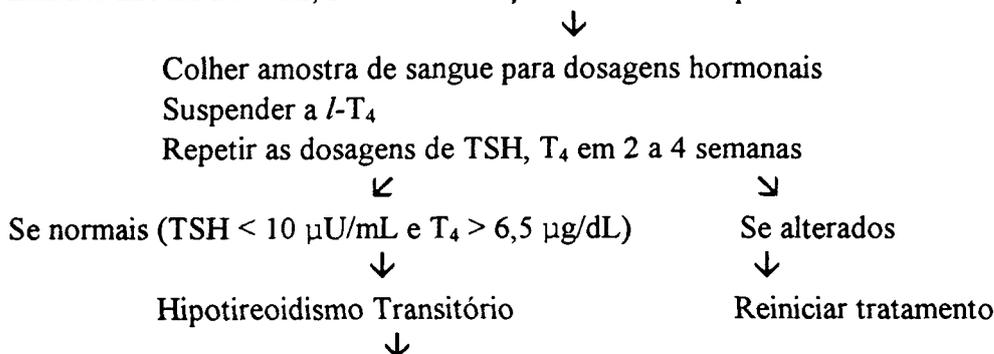
Protocolo de primeira consulta
 Preenchimento do livro de registro
 Colher amostra de sangue para dosagens hormonais
 Iniciar tratamento com *l*-T₄ 10 µg/kg/dia
 Orientação aos pais

- **Primeiro Retorno (15 dias após a primeira consulta):**

Avaliação clínica (ver regressão de sinais clínicos)
 Colher amostra de sangue para dosagens hormonais

Conduta:

- 1) Exames iniciais confirmatórios (TSH \geq 20 µU/mL e T₄ < 6,5 µg/dL) ou exames iniciais normais com manifestações clínicas de hipotireoidismo → Manter tratamento e enviar carta de esclarecimento ao pediatra da cidade de origem.
- 2) Exames iniciais normais, sem manifestações clínicas de hipotireoidismo:



Avaliação da mãe e da criança (anticorpos e uso de iodo).
 Cintilografia de tireóide.
 Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento psicomotor.
 Repetir pelo menos mais uma vez as dosagens hormonais.

- **Retornos Subseqüentes:**

Periodicidade: mensais até 6 meses, bimestral até 1 ano, a cada 3 a 4 meses após esta idade.
 Avaliação clínica e antropométrica (peso, estatura, perímetro cefálico).
 Acompanhamento do desenvolvimento psicomotor (Escala de Denver).
 Controle laboratorial e adequação da dose de *l*-T₄ para manter T₄ sérico entre 10 e 16 µg/dL (até 3 anos de idade) e o TSH sérico abaixo de 10 µU/mL.

- Após 2 anos e 6 meses de idade, suspender a medicação durante 30 dias para confirmação diagnóstica: realizar avaliação clínica; dosagens séricas de TSH, T₃ e T₄; cintilografia de tireóide.

ANEXO 2 - ROTEIRO PADRÃO PARA OBTENÇÃO DE DADOS

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO ÚLTIMA AVALIAÇÃO

Data: _____ Registro: _____ N° Consulta: _____

Nome: _____ Idade: _____

Resumo da História e Diagnóstico

Medicação:

l-tiroxina _____ µg/dia

_____ µg/Kg/dia

Regularidade: _____

Q.P. e evolução desde a última consulta:

EXAME FÍSICO

P: ()

P=FC: FR:

E: ()

Temperatura:

PC: ()

PA:

INSPEÇÃO GERAL: (vide tabela do exame físico da 1ª consulta):

CABEÇA:

Fontanela Ant.: _____ Dentição: _____

Fontanela Post.: _____

PESCOÇO/TIREÓIDE:

TÓRAX:

ABDOME:

MM:

PELE:

DES. SEXUAL: P: M:

NEUROLÓGICO

PÊNIS: T:

ACHADOS LABORATORIAIS:

T₃ _____ T₄ _____ TSH _____

Hemograma: _____

Idade Óssea: _____

Cintilografia: _____

Escore CAT/CLAMS: _____

CONDUTA: _____

ANEXO 3 - CARTÃO DE COLETA DE SANGUE

ANEXO 4 - TESTE CAT/CLAMS

TABELA DE ESCORE - CAT/CLAMS

NOME:

IDADE:

DATA:

IDADE	HABILIDADES DE LINGUAGEM CLAMS	SIM	NÃO	HABILIDADES VISO-MOTORAS CAT	SIM	NÃO
1 m	- Alerta ao som - 0.5 ^(*) (1) - Acalmado quando apanhado - 0.5			- Fixa o olhar momentaneamente no anel vermelho - 0.5 (26) - Levanta o queixo em prono - 0.5		
2 m	- Riso social - 1.0 ^(*) (2)			- Segue com o olhar o anel horizontalmente e verticalmente - 0.5 (27) Levanta o torax em prono - 0.5		
3 m	- Balbucio - 1.0 (3)			- Segue com o olhar o anel em círculo - 0.3 (28) - Sustenta-se pelos antebraços em prono - 0.3 - Prova do ameaço visual - 0.3		
4 m	- Orientado pela voz - 0.5 ^(*) (4) - Gargalhada sonora - 0.5			- Abre as mãos - 0.3 - Manipula os dedos - 0.3 - Sustenta-se pelos punhos em prono - 0.3		
5 m	- Orienta-se lateralmente em direção à sineta - 0.3* (5) - "Ah-goo" - 0.3 - Sopra com os lábios - 0.3 (6)			- Puxa o anel para baixo - 0.3 - Transfere - 0.3 (29) - Olha uma bolinha - 0.3		
6 m	- Lalação - 1.0 (7)			- Pega o cubo - 0.3 - Levanta a xícara - 0.3 - Preensão no lado radial - 0.3		
7 m	- Orienta-se em direção à sineta (indiretamente para 90°) - 1.0* (8)			- Tenta pegar a bolinha - 0.3 - Tira o pino do tabuleiro - 0.3 - Inspiciona o anel - 0.3		
8 m	- "Papa" inespecífico - 0.5 - "Mama" inespecífico - 0.5			- Puxa o anel por um fio - 0.3 - Segura a bolinha - 0.3 - Inspiciona a sineta - 0.3		
9 m	- Orienta-se em direção à sineta (diretamente para 180°) - 0.5* (9) - Linguagem com gestos ("tchau - tchau" e/ou bate palmas) 0.5 (10)			- Pinçamento grosseiro com 3 dedos - 0.3 - Tenta pegar brinquedos fora do alcance - 0.3 - Toca a sineta - 0.3		
10 m	- entende "não" - 0.3 - Usa "papa" apropriadamente - 0.3 - Usa "mama" apropriadamente - 0.3			- Coloca o cubo na xícara - 0.3 - Descobre a sineta - 0.3 - Usa os dedos para pegar os pinos do tabuleiro - 0.3		
11 m	- 1 palavra diferente de "mama" e "papa" - 1.0 (11)			- Movimento maduro de pinça - 0.5 - Descobre o cubo sob a xícara - 0.5		
12 m	- Comando de um item com gesto - 0.5 (12) - Vocabulário de 2 palavras - 0.5			- Tira um cubo da xícara - 0.5 - Rabisco com lápis - 0.5		

continua

TABELA DE ESCORE - CAT/CLAMS

NOME:

IDADE:

DATA:

IDADE	HABILIDADES DE LINGUAGEM CLAMS			HABILIDADES VISO-MOTORAS CAT	conclusão	
		SIM	NÃO		SIM	NÃO
14 m	- Vocabulário de 3 palavras - 1.0 - Jargão imaturo - 1.0 (13)			- Descobre o vidro como obstáculo - 0.6 - Coloca e tira pino do tabuleiro - 0.6 - Tira bolinhas do frasco com demonstração - 0.6		
16 m	- Vocabulário de 4 a 6 palavras - 1.0 - Comando de um item sem gesto - 1.0 (14)			- Tira bolinha do frasco espontaneamente - 0.6 - Coloca peça redonda no tabuleiro - 0.6 (30) - Rabisca em imitação - 0.6		
18 m	- Jargão maduro - 0.5 (15) - Vocabulário de 7 a 10 palavras - 0.5 - Aponta para uma figura - 0.5* - Partes do corpo - 0.5 (16)			- 10 cubos no balde - 0.5 - Coloca peça redonda no tabuleiro invertido - 0.5 - Rabisca espontaneamente com lápis - 0.5 - Completa o tabuleiro com pinos espontaneamente - 0.5		
21 m	- Vocabulário de 20 palavras - 1.0 - Frases de 2 palavras - 1.0 (17) - Aponta para 2 figuras - 1.0*			- Obtém objetos com uma vareta - 1.0 (31) - Coloca peça quadrada tabuleiro - 1.0 - Torre de 3 cubos - 1.0 (32)		
24 m	- Vocabulário de 50 palavras - 1.0 - Comando de dois itens - 1.0 (18) - Sentenças de 2 palavras - 1.0 (19)			- Tenta dobrar o papel - 0.7 - Trem horizontal de 4 cubos - 0.7 (33) - Imita traço com lápis - 0.7 (34) - Tabuleiro com peças completo - 0.7		
30 m	- Usa pronomes apropriadamente - 1.5 (20) - Conceito de "um" - 1.5* (21) - Aponta para 7 figuras - 1.5* (22) - Dois dígitos à frente - 1.5 (23)			- Traço horizontal / vertical com lápis - 1.5 (35) - Tabuleiro com a ordem das peças invertida - 1.5 - Dobra papel com vinco definido - 1.5 - Trem com chaminé - 1.5 (36)		
36 m	- Vocabulário de 250 palavras - 1.5 - Sentença de 3 palavras - 1.5 - Três dígitos à frente - 1.5 (24) - Segue dois comandos preposicionados - 1.5* (25)			- Ponte de três cubos - 1.5 (37) - Desenha um círculo - 1.5 (38) - Nomeia uma cor - 1.5 - Desenha 1 pessoa com cabeça mais outra parte do corpo - 1.5		
Total	ESCORE - CLAMS			ESCORE - CAT		

(*) Testado pelo Examinador

$$\text{Q.D. CLAMS} = \frac{\text{escore}}{\text{idade}} \times 100 =$$

$$\text{Q.D. composto CAT/CLAMS} = \frac{\text{Q.D. CAT} + \text{Q.D. CLAMS}}{2} =$$

$$\text{Q.D. CAT} = \frac{\text{escore}}{\text{idade}} \times 100 =$$

TESTE - CAT/CLAMS

- 1 Pestanejar, assustar-se, mover qualquer parte do corpo.
- 2 Provocado pelos pais ou examinador, sem tocar na criança.
- 3 Som vogal, musical, repetitivo.
- 4 Vira-se para o lado do qual a mãe está falando.
- 5 Vira-se horizontalmente para o lado correto (3 de 5 respostas distintas).
- 6 Coloca a língua entre os lábios, podendo fazer bolhas de saliva.
- 7 Repetição alegre de sons consoantes (sílabas). O repertório deve consistir de pelo menos 4 consoantes diferentes.
- 8 Sineta toca acima da cabeça da criança, lateralmente e ela localiza o som por manobra visual composta (horizontalmente e depois verticalmente: → ↑).
- 9 Localiza o som com movimento oblíquo (↗).
- 10 Dicas verbais ou visuais.
- 11 Uma palavra diferente de mama, papa, nomes e apelidos de membros da família e animais.
- 12 Dê-me, pegue. (o cubo), com gesto.
- 13 Palavras inteligíveis juntas na tentativa de fazer uma sentença.
- 14 Dê-me, pegue (o cubo), sem gesto.
- 15 Inclui palavras inteligíveis.
- 16 Quantas partes do corpo aponta quando nomeadas.
- 17 Substantivo + substantivo.
- 18 Pegue o cubo em cima da mesa e dê para a mamãe.
- 19 Substantivo + verbo - usa pronomes, porém inapropriadamente.
- 20 Eu, você, mim, ele.
- 21 10 cubos - me dê 1 cubo, só um (estende a mão e espera 5 segundos).
- 22 Gato, cachorro, cavalo, homem, pássaro, casa, sapato.

- 23 A criança deve repetir 2 das 3 sequências seguintes- 1,6 - 4,7 - 8,2 .
- 24 3,7,9 - 5,6,8 - 7,4,1.
- 25 Colocar na frente da criança - sineta, lápis, cubo, xícara e pedir para:
- 1- colocar o lápis embaixo da xícara.
 - 2- colocar o cubo atrás da sineta
- 26, 27, .28 Distância de 30cm.
- 29 Transfere o anel de uma mão para outra.
- 30 Sem demonstração, só comando verbal.
- 31 e 32 Com demonstração.
- 33 Com demonstração ou comando verbal.
- 34 Até 30 graus.
- 35 Cópia.
- 36 e 37 Com demonstração ou comando verbal.
- 38 Cópia.

**ANEXO 5 - TERMO DE CONSENTIMENTO DA INSTITUIÇÃO E
DOS PAIS, CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS**



Curitiba, 18 de maio de 1.995

Prefeitura Municipal de Curitiba

Secretaria Municipal de Saúde

Secretaria da Criança

Prezados Senhores:

Solicitamos por meio desta, autorização para avaliação do desenvolvimento psicomotor de 80 crianças de 4 meses a 4 anos, que frequentam Creches da Prefeitura Municipal de Curitiba.

Esta avaliação consta de verificação da linguagem e habilidades motoras com testes e brinquedos pedagógicos, que serão realizados somente com a colaboração da criança. Não será realizado nenhum procedimento invasivo que cause dor ou sofrimento para a mesma.

Esta análise servirá para comparar com crianças com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo Programa de Rastreamento Neonatal para Hipotireoidismo e Fenilcetonúria ("Teste do Pezinho") patrocinado pela Secretaria da Saúde.

Atenciosamente,



Prof. Romolo Sandrini Neto

Coordenador no Curso de Pós-Graduação
Mestrado em Pediatria



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO EM PEDIATRIA
Rua General Carneiro, 181 - 14.º Andar
80060 - Curitiba - Paraná

Curitiba, 29 de maio de 1.995

Hospital de Clínicas - UFPR

Diretoria de Recursos Humanos

Prezados Senhores:

Solicitamos por meio desta, autorização para avaliação do desenvolvimento psicomotor de 30 crianças de 4 meses a 4 anos, que frequentam a Creche dos Funcionários do Hospital de Clínicas.

Esta avaliação consta de verificação da linguagem e habilidades motoras com testes e brinquedos pedagógicos, que serão realizados somente com a colaboração da criança. Não será realizado nenhum procedimento invasivo que cause dor ou sofrimento para a mesma.

Esta análise servirá para comparar com crianças com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo Programa de Rastreamento Neonatal para Hipotireoidismo e Fenilcetonúria ("Teste do Pezinho") patrocinado pela Secretaria da Saúde.

Atenciosamente,



Prof. Romolo Sandrini Neto

Coordenador no Curso de Pós-Graduação
Mestrado em Pediatria

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
HOSPITAL DE CLÍNICAS
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

Prezados pais:

Estamos realizando uma avaliação das crianças que fazem tratamento por hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo teste de rastreamento neonatal (“teste do pezinho”). Parte deste estudo compreende uma avaliação do desenvolvimento psicomotor, através de brinquedos pedagógicos e da linguagem da criança. Para que esta avaliação seja válida, os pacientes portadores da doença devem ser comparados com crianças normais, da mesma idade, sexo e nível sócio-econômico (escolaridade materna e renda familiar).

Este estudo será realizado nas dependências da creche (ou ambulatório), tem duração de cerca de 15 minutos, e será realizado somente com a colaboração da criança. Solicitamos sua autorização para que seu filho faça parte do grupo controle de crianças normais.

Caso haja concordância da sua parte, favor assinar o termo de consentimento anexo e responder ao questionário que se segue:

- Seu filho realizou o “teste do pezinho” quando nasceu ?
- É portador de alguma doença ou usa alguma medicação ?
- Se possível, faça uma lista das palavras e frases que seu filho fala.

Atenciosamente

Dra. Suzana Nesi

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
HOSPITAL DE CLÍNICAS
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e natureza dos procedimentos citados.

Declaro ainda, que concordo que o menor _____
faça parte do grupo controle de crianças normais da Tese de Mestrado intitulada:
“Análise Clínico-laboratorial dos Pacientes com Hipotireoidismo Congênito
Diagnosticado pelo programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná”.

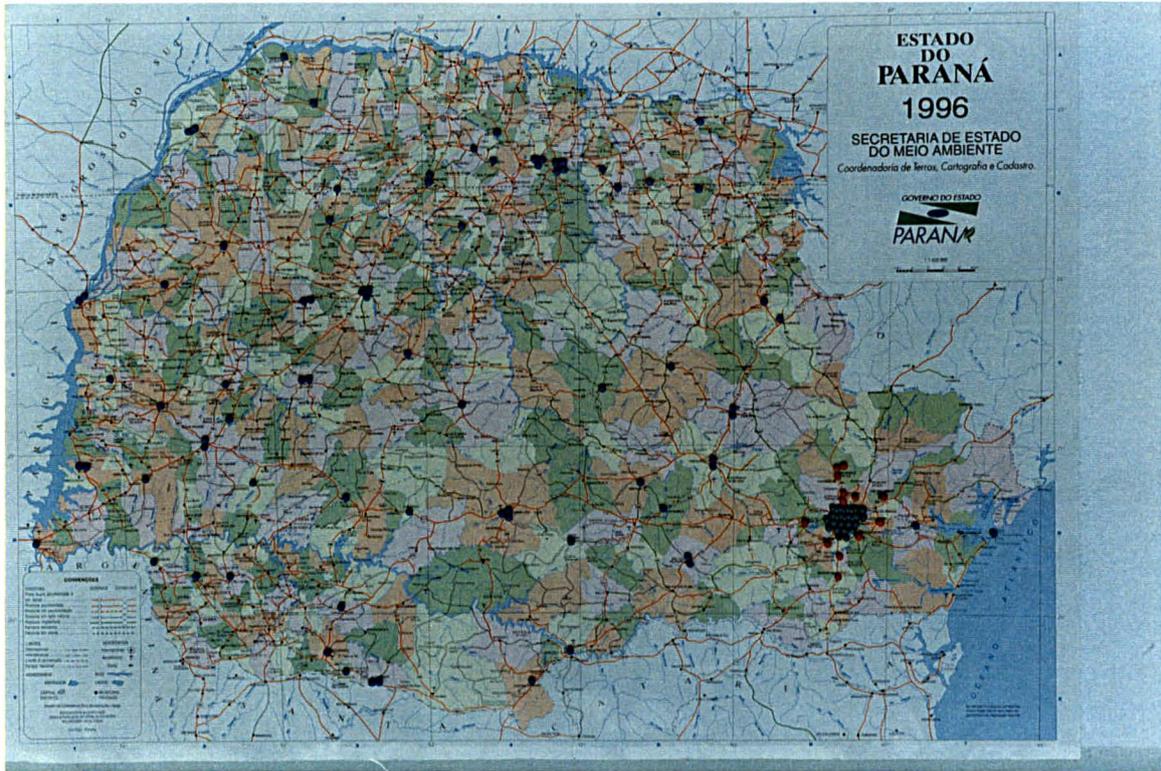
Estou ciente que poderei impedir o prosseguimento do trabalho, se tiver
dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados.

Assinatura do pai ou responsável: _____

Endereço: _____

Data: _____

**ANEXO 6 - MAPA DO ESTADO DO PARANÁ COM A
PROCEDÊNCIA DOS CASOS DETECTADOS**



- Curitiba
- Região Metropolitana
- Outras Cidades

ANEXO 7 - ESTADÍSTICAS

TABELA 1 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS INICIAIS

CARACTERÍSTICAS INICIAIS	ESTATÍSTICAS	T ₄ INICIAL	TSH INICIAL	IDADE NA 1ª CONSULTA	NÚMERO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
T ₃ Inicial	Coeficiente	0,47	-0,32	0,11	-0,41
	Número	(101)	(96)	(101)	(101)
	p	0	0,001	0,23	0
T ₄ inicial	Coeficiente		-0,53	0,18	-0,41
	Número		(98)	(103)	(103)
	p		0	0,07	0
TSH Inicial	Coeficiente			-0,13	0,26
	Número			(100)	(100)
	p			0,2	0,01
Idade na 1ª consulta	Coeficiente				-0,16
	Número				(111)
	p				0,098

TABELA 2 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS INICIAIS E NORMALIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

NORMALIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	ESTATÍSTICAS	T ₄ INICIAL	TSH INICIAL	NÚMERO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Normalização Clínica	Coeficiente	-0,14	0,35	0,27
	Número	(75)	(75)	(82)
	p	0,23	0,002	0,01
Normalização do T ₄	Coeficiente	0,11	0,07	0,24
	Número	(74)	(72)	(81)
	p	0,36	0,56	0,03
Normalização do TSH	Coeficiente	-0,18	0,09	0,07
	Número	(63)	(62)	(70)
	p	0,17	0,51	0,56

TABELA 3 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE DOSE DE l -T₄ PRESCRITA E VALORES DE T₄ E TSH NAS VÁRIAS IDADES

DOSE EM CADA IDADE	ESTATÍSTICAS	T ₄	TSH
3 Meses	Coeficiente	0,22	-0,3
	Número	(31)	(31)
	p	0,23	0,1
6 Meses	Coeficiente	-0,01	-0,13
	Número	(30)	(32)
	p	0,96	0,48
9 Meses	Coeficiente	-0,27	0,1
	Número	(27)	(26)
	p	0,18	0,62
12 Meses	Coeficiente	0,06	0,42
	Número	(17)	(18)
	p	0,82	0,09
18 Meses	Coeficiente	-0,3	0,35
	Número	(18)	(19)
	p	0,24	0,15
24 Meses	Coeficiente	0,17	-0,42
	Número	(14)	(15)
	p	0,56	0,12
30 Meses	Coeficiente	0,37	0,07
	Número	(6)	(6)
	p	0,48	0,9

TABELA 4 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE DOSE DE l -T₄ RELATADA E VALORES DE T₄ E TSH NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DOSE DE l -T ₄	ESTATÍSTICAS	T ₄	TSH
Dose	Coeficiente	0,19	-0,2
	Número	(74)	(74)
	p	0,11	0,08

TABELA 5 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE IDADE DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR E RESULTADOS DOS ESCORES

ESCORES	ESTATÍSTICAS	IDADE NA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR
CAT	Coefficiente	-0,24
	Número	(71)
	p	0,04
CLAMS	Coefficiente	-0,35
	Número	(71)
	p	0,003
CAT/CLAMS	Coefficiente	-0,39
	Número	(71)
	p	0,0008

TABELA 6 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS INICIAIS E RESULTADOS DOS ESCORES NA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

ESCORES	ESTATÍSTICAS	IDADE NA 1ª CONSULTA	NÚMERO DE SINAIS CLÍNICOS	T ₃	T ₄	TSH	DOSE
CAT	Coefficiente	-0,05	-0,19	-0,01	0,27	0,31	0,008
	Número	(71)	(71)	(64)	(65)	(63)	(68)
	p	0,7	0,12	0,93	0,03	0,01	0,95
CLAMS	Coefficiente	-0,19	-0,12	0,17	0,06	-0,002	0,14
	Número	(71)	(71)	(64)	(65)	(63)	(68)
	p	0,12	0,33	0,19	0,66	0,99	0,25
CAT/CLAMS	Coefficiente	-0,16	-0,19	0,11	0,21	0,18	0,11
	Número	(71)	(71)	(64)	(65)	(63)	(68)
	p	0,19	0,12	0,38	0,09	0,16	0,38

TABELA 7 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE TEMPO PARA NORMALIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL E ESCORES DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

ESCORES	ESTATÍSTICA	TEMPO DE NORMALIZAÇÃO DO T ₄	TEMPO DE NORMALIZAÇÃO DO TSH
CAT	Coefficiente	0,02	-0,14
	Número	(64)	(56)
	p	0,88	0,31
CLAMS	Coefficiente	-0,16	-0,05
	Número	(64)	(56)
	p	0,21	0,74
CAT/CLAMS	Coefficiente	-0,09	-0,12
	Número	(64)	(56)
	p	0,47	0,44

TABELA 8 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO ENTRE VALORES LABORATORIAIS E DOSE DE I-T₄ NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E RESULTADO DA AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR

ESCORES	ESTATÍSTICA	T ₄	TSH	Dose
CAT	Coefficiente	0,09	-0,18	0,12
	Número	(70)	(70)	(71)
	p	0,46	0,13	0,33
CLAMS	Coefficiente	0,11	0,03	0,12
	Número	(70)	(70)	(71)
	p	0,36	0,83	0,35
CAT/CLAMS	Coefficiente	0,12	-0,05	0,14
	Número	(70)	(70)	(71)
	p	0,34	0,83	0,25

ANEXO 8 - VALORES DE TSH, T₃ E T₄

TABELA 1 - VALORES INICIAIS DE TSH, T₃ e T₄ NOS PACIENTES COM HCC

NUMERODO PACIENTE	IDADE DO PACIENTE ⁽¹⁾	TSH ⁽²⁾	T ₃ ⁽³⁾	T ₄ ⁽⁴⁾
1	2,03	50,00	98,00	3,70
2	1,60	55,00	11,50	0,70
3	2,00	105,00	64,00	1,55
4	1,66	35,00	100,00	4,00
5	1,73	60,00	-	-
6 ⁽⁵⁾	2,06	-	-	-
7	3,23	70,00	95,00	3,20
8 ⁽⁵⁾	1,10	-	-	-
9 ⁽⁶⁾	1,10	-	-	-
10	1,40	68,00	44,00	1,00
11	0,76	44,00	25,00	0,40
12	1,33	60,00	12,00	1,40
13 ⁽⁷⁾	1,40	52,00	-	-
14	0,86	37,00	140,00	3,20
15	0,86	32,00	96,00	2,70
16	1,80	112,97	63,50	0,36
17	8,00	51,83	-	2,89
18	2,06	50,00	48,20	1,12
19	1,53	50,00	38,50	1,18
20	2,83	54,03	105,67	2,82
21	2,03	-	45,48	0,97
22	1,23	61,98	175,44	1,89
23	1,23	76,40	58,13	0,78
24	10,00	-	116,55	3,56
25	4,00	78,85	152,25	5,87
26	1,30	60,00	42,22	0,70
27	1,20	39,00	189,66	6,42
28	1,26	66,62	147,25	7,75
29	1,20	69,06	27,04	0,70
30	1,15	-	107,12	5,85
31	2,76	88,20	90,19	2,35
32	1,06	71,35	17,07	2,50
33	1,30	85,17	136,52	12,03
34	0,83	27,70	78,76	2,24
35	1,53	152,19	117,25	3,93
36	1,16	141,09	42,73	0,27
37	2,00	182,8	79,09	0,69
38	4,06	162,39	136,86	5,93
39	3,76	146,69	174,71	0,82
40	0,70	121,95	123,59	2,29
41	1,13	191,56	42,86	1,25
42	1,43	-	151,66	3,14

continua

TABELA 1 - VALORES INICIAIS DE TSH, T₃ e T₄ NOS PACIENTES COM HCC

NÚMERO DO PACIENTE	IDADE DO PACIENTE ⁽¹⁾	TSH ⁽²⁾	T ₃ ⁽³⁾	continuação
				T ₄ ⁽⁴⁾
43	1,20	184,34	111,59	2,16
44	1,33	149,21	61,34	1,46
45	1,53	173,30	111,23	7,72
46	1,53	173,02	108,98	2,01
47	0,76	114,92	5,29	0,09
48	0,93	127,08	36,27	0,35
49	1,20	151,94	38,53	0,16
50	1,23	41,96	106,39	10,34
51	1,16	200,00	102,83	2,08
52	0,9	86,61	48,45	0,86
53	0,93	78,50	240,70	3,47
54	1,66	53,65	355,16	2,81
55 ⁽⁶⁾	0,66	-	-	-
56	1,03	140,71	171,19	0,79
57	1,56	71,94	381,69	1,49
58	0,73	69,98	168,83	0,18
59	0,73	76,27	211,09	1,80
60	1,06	45,05	368,42	5,52
61	1,76	52,89	145,06	6,17
62	0,83	67,17	293,18	1,10
63	0,76	63,08	142,32	1,11
64	0,76	63,38	193,44	0,28
65	0,53	62,00	260,50	2,57
66	2,26	78,74	149,45	5,17
67	2,23	64,47	36,68	0,85
68	0,63	62,48	125,00	4,33
69	0,46	128,03	98,35	2,46
70	0,76	73,37	75,10	2,07
71	1,03	47,42	174,73	6,08
81	2,23	71,40	66,60	1,07
82 ⁽⁸⁾	2,93	9,40	180,54	7,96
83	2,16	191,92	36,03	0,56
84	3,63	87,84	215,62	3,95
89	2,2	36,00	90,00	4,40
90	5,86	62,00	230,00	2,00
92	2,13	62,41	177,62	6,76
93	3,83	69,48	118,78	1,77
94	1,23	62,64	64,40	1,35
95	0,83	-	79,80	2,47
96	2,40	32,00	166,29	6,67
97	1,06	35,86	91,97	4,75

continua

TABELA 1 - VALORES INICIAIS DE TSH, T₃ e T₄ NOS PACIENTES COM HCC

NÚMERO DO PACIENTE	IDADE DO PACIENTE ⁽¹⁾	TSH ⁽²⁾	T ₃ ⁽³⁾	conclusão
				T ₄ ⁽⁴⁾
98	0,50	38,72	47,85	2,36
99	1,30	96,34	27,87	0,37
100	1,76	136,86	128,16	2,02
101	1,03	99,81	103,51	2,33
102	0,90	103,52	30,40	0,57
103	1,63	77,85	52,58	1,21
104	2,20	47,39	175,75	7,80
105 ⁽⁶⁾	1,93	-	-	-
107	1,16	99,00	36,62	0,48
108	1,86	65,75	156,32	5,93
109 ⁽⁶⁾	2,13	-	-	-
110	1,43	64,19	249,55	8,07
111	1,23	96,60	188,86	0,25

(1) Em meses.

(2) Método imunorradiométrico, em $\mu\text{U/mL}$.

(3) Radioimunoensaio, em ng/dL.

(4) Radioimunoensaio, em $\mu\text{g/dL}$.

(5) Exame realizado por outro método.

(6) Exame não localizado.

(7) Paciente com exames normais após 2 anos e 6 meses.

(8) Paciente com sinais clínicos de hipotireoidismo.

TABELA 2 - VALORES DE TSH, T₃ E T₄ NOS PACIENTES COM HCT, SEM MEDICAÇÃO

NÚMERO DO PACIENTE	1º EXAME			2º EXAME			3º EXAME		
	TSH ⁽¹⁾	T ₃ ⁽²⁾	T ₄ ⁽³⁾	TSH ⁽¹⁾	T ₃ ⁽²⁾	T ₄ ⁽³⁾	TSH ⁽¹⁾	T ₃ ⁽²⁾	T ₄ ⁽³⁾
72	11,9	181,56	7,87	-	-	-			
73	6,07	226,00	14,20	2,68	181,90	12,63			
74	4,03	166,30	11,78	3,00	220,00	9,00			
75	4,81	136,04	9,71	-	-	-			
76	6,79	196,47	9,68	-	-	-			
77	8,88	235,09	8,65	11,11	274,87	11,31	3,52	219,68	13,13
78	15,59	231,95	7,28	9,96	208,88	8,30	5,26	168,02	10,35
79	2,64	196,87	11,37	-	-	-			
80	1,79	175,56	8,60	1,83	-	14,29			
85	3,60	70,63	7,07	4,76	187,41	9,04			
86	10,74	200,00	6,56	-	-	-			
87	17,68	227,60	6,72	11,91	225,98	8,33			
88	8,74	249,60	8,26	4,53	241,24	12,38			
91	6,93	262,64	12,43	4,22	204,00	15,46			
106	11,07	-	11,18	8,46	227,59	13,42			

(1) Método imunorradiométrico, em $\mu\text{U/mL}$.

(2) Radioimunoensaio, em ng/dL.

(3) Radioimunoensaio, em $\mu\text{g/dL}$.

TABELA 3 - VALORES DE TSH, T₃ E T₄, NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, NOS PACIENTES COM HCT

NÚMERO DO PACIENTE	TSH ⁽¹⁾	T ₃ ⁽²⁾	T ₄ ⁽³⁾
72	5,80	113,16	9,90
73	2,60	164,19	13,20
74	2,40	96,39	10,60
75	3,90	113,55	8,10
76	5,90	133,70	9,90
77	2,80	101,53	13,00
78	4,50	105,69	10,20
79	4,30	174,85	13,20
80	1,10	122,65	12,00
85	1,90	113,49	9,90
86	0,81	109,98	9,40
87	18,70	112,25	7,60
88	9,90	101,85	9,80
91 ⁽⁴⁾	-	-	-
106 ⁽⁵⁾	-	-	-

(1) Imunofluorimetria, em $\mu\text{U/mL}$.

(2) Imunofluorimetria, em ng/dL .

(3) Imunofluorimetria, em $\mu\text{g/dL}$.

(4) Paciente não compareceu para avaliação.

(5) Paciente com idade menor do que 3 meses.

TABELA 4 - RESULTADOS DO TESTE DE ESTÍMULO COM TRH DOS PACIENTES NÚMERO 87 E 88

NÚMERO DO PACIENTE	DOSAGENS HORMONAIAS	BASAL	15 MINUTOS	30 MINUTOS	45 MINUTOS	60 MINUTOS
87	TSH ⁽¹⁾	12,90	85,90	116,00	87,60	91,80
	T ₃ ⁽²⁾	215,10	172,90	169,65	195,65	195,65
	T ₄ ⁽³⁾	7,40	5,50	6,70	6,70	7,30
88	TSH ⁽¹⁾	11,10	-	94,60	78,40	65,10
	T ₃ ⁽²⁾	161,20	-	114,40	-	-
	T ₄ ⁽³⁾	9,86	-	8,15	-	-

(1) Imunofluorimetria, em $\mu\text{U/mL}$.

(2) Imunofluorimetria, em ng/dL .

(3) Imunofluorimetria, em $\mu\text{g/dL}$.

**ANEXO 9 - DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO NO ESTADO DO
PARANÁ**

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO NO ESTADO DO PARANÁ

LOCAL	POPULAÇÃO	%
Curitiba	1.408.534	16,2
Região Metropolitana de Curitiba	814.020	9,3
Outras Cidades do Estado do Paraná	6.490.251	74,5
TOTAL	8.712.805	100,0

FONTE: IBGE - Censos Demográficos e Estimativas, 1995.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALLEN, M.C. The high-risk infant. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, v. 40, n. 3, p.479-490, jun. 1993.
- 2 AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. **Thyroid**, New York, v. 3, n. 3, p.257-263, 1993.
- 3 BANOVAČ, K.; PAPIĆ, M.; BILSKER, M.S.; ZAKARIJA, M.; MCKENZIE, J.M. Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 149, p.809-812, apr. 1989.
- 4 BROWN, R.S.; BELLISARIO, R.L.; MITCHELL, E.; KEATING, P.; BOTERO, D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 77, n. 4, p.1005-1008, 1993.
- 5 BROWN, R.S.; KEATING, P.; MITCHELL, E. Maternal thyroid-blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism. _____, Bethesda, v. 70, n. 5, p.1341-1346, 1990.
- 6 BRUYN, R.; TAYLOR, J.; CAMPBELL, F.; MITTON, S.G.; DICKS-MIREAUX, C.; GRANT, B. Neonatal hypothyroidism: comparison of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. **Acta Pædiatr Scand**, Stockholm, v. 79, n. 12, p.1194-1198, dec. 1990.
- 7 BURROW, G.N.; FISHER, D.A.; LARSEN, P.R. Maternal and fetal thyroid function. **N Engl J Med**, Boston, v. 331, n. 16, p.1072-1078, oct. 1994.
- 8 CALVO, R.; OBREGÓN, M.J.; RUIZ de OÑA, C.; ESCOBAR del REY, F.; MORREALLE DE ESCOBAR, G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats: crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. **J Clin Invest**, New York, v. 86, p.889-899, sept. 1990.
- 9 CAPUTE, A.J.; ACCARDO, P.J. Linguistic and auditory milestones during the first two years of life: a language inventory for the practitioner. **Clin Pediatr**, Ossining, v. 17, n. 11, p.847-853, nov. 1978.
- 10 _____; PALMER, F.B.; SHAPIRO, B.K.; WATCHEL, R.C.; SCHMIDT, S.; ROSS, A. Clinical linguistic and auditory milestone scale prediction of cognition in infancy. **Dev Med Child Neurol**, London, v. 28, p.762-771, 1986.
- 11 _____; SHAPIRO, B.K.; WATCHEL, R.C.; GUNTHER, V.A.; PALMER, F.B. The clinical linguistic and auditory milestone scale (CLAMS): Identification of cognitive defects in motor-delayed children. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 140, p.694-698, jul. 1986.
- 12 CARRAZA, F.R.; PATAH, D.; MARCO, S.; GODOY, C.M.; PIERI, S.; ISSLER, H. Normalização do quociente de desenvolvimento de lactentes desnutridos graves estimulados por suas mães. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 11, n. 2, p.174-177, jun. 1993.

- 13 CASSIO, A.; TATÒ, L.; COLLI, C.; SPOLETTINI, E.; CONSTANTINI, E.; CACCIARI, E. Incidence of congenital malformations in congenital hypothyroidism. **Screening**, Limerick, v. 3, p.125-130, 1994.
- 14 CHANOINE, J.P.; BOULVAIN, M.; BOURDOUX, P.; PARDOU, A.; VAN THI, H.V.; ERMANS, A.M.; DELANGE, F. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast feed infants born to iodine overloaded mothers. **Arch Dis Child**, London, v.63, p.1207-1210, 1988.
- 15 CLEMENS, P.C.; NEUMANN, R.S.J. Influence of iodine overloading on neonatal thyroid screening results. **J Endocrinol Invest**, Milano, v. 12, p.841, 1989.
- 16 CONNORS, M.H.; STYNE, D.M. Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. **Pediatrics**, Evanston, v.78, n. 2, aug. 1986.
- 17 DALLMAN, P.R.; YIP, R.; OSKI, F.A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: NATHAN, D.G.; OSKI, F.A. **Hematology of Infancy and Childhood**. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. v. 1, p.413-450.
- 18 DANZIGER, Y.; PERTZELAN, A.; MIMOUNI, M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. **Arch Dis Child**, London, v. 62, p.295-296, 1987.
- 19 DELANGE, F.; CAMUS, M.; WINKLER, M.; DODION, J.; ERMANS, A.M. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. _____, London, v. 52, p.89-96, 1977.
- 20 DUBUIS, J.M.; GLORIEUX, J.; RICHER, F.; DEAL, C.L.; DUSSAULT, J.H.; VLIET, G.V. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the development gap with early high dose levothyroxine treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 81, n. 1, p.222-227, 1996.
- 21 DUSSAULT, J.H.; COULOMBE, P.; LABERGE, C.; LETARTE, J.; GUYDA, H.; KHOURY, K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 86, n. 5, p.670-674, may. 1975.
- 22 _____; LABERGE, C. Dosage de la thyroxine (T₄) par méthode radio-immunologique dans l'éluat de sang séché: nouvelle méthode de dépistage de l'hypothyroïdie néonatale? **Union Med Can**, Montreal, v. 102, p.2062-2064, oct. 1973.
- 23 _____; MORISSETTE, J.; LETARTE, J.; GUYDA, H.; LABERGE, C. Modification of a screening program for neonatal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 92, n. 2, p.274-277, feb. 1978.
- 24 _____; PARLOW, A.; LETARTE, J.; GUYDA, H.; LABERGE, C. TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening tests for neonatal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 89, n. 4, p.550-552, oct. 1976.
- 25 EHRLICH, R.M. Congenital hypothyroidism. **A Current Review of Pediatric Endocrinology**, San Diego : Sero Symposia, p.21-25, may, 1995.
- 26 FISHER, D.A. Disorder of the thyroid in the newborn and infant. In: SPERLING, M.A. **Pediatric Endocrinology**. 1. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.51-70.
- 27 _____; FOLEY, B.L. Early treatment of congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, Evanston, v. 83, n. 5, p.785-789, may. 1989.

- 28 _____; KLEIN, A.H. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med*, Boston, v. 304, n. 12, p.702-712, mar. 1981.
- 29 _____. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, Bethesda, v. 72, n. 3, p.523-529, 1991.
- 30 _____. The thyroid. In: KAPLAN, S.A. **Clinical Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990. p.87-126.
- 31 _____. Thyroid function in the fetus and newborn. *Med Clin North Am*, Philadelphia, v. 59, n. 5, p.1099-1107, sept. 1975.
- 32 FOCARILE, F.; RONDANINI, G.F.; BOLLATI, A.; BARTOLUCCI, A. Free thyroid hormones in evaluating persistently elevated thyrotropin levels in children with congenital hypothyroidism on replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, Bethesda, v. 59, n. 6, p.1211-1214, 1984.
- 33 FRANCIS, G.; RILEY, W. Congenital familial transient hypothyroidism secondary to transplacental thyrotropin-blocking autoantibodies. *Am J Dis Child*, Chicago, v. 141, p.1081-1083, oct. 1987.
- 34 FREY, H.; JOHANNESSEN, Ø.; KAPELRUD, H.; SAND, T. Appropriated replacement dose of thyroxine in primary hypothyroidism. *Acta Med Scand*, Stockholm, v. 222, p.163-167, 1987.
- 35 LUM, S.M.C.; NICOLOFF, J.T.; SPENCER, C.A.; KAPTEIN, E.M. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest*, New York, v. 73, p.570-575, feb. 1984.
- 36 GARDNER, L.I. Historical notes on cretinism. In: GARDNER, L.I. **Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1975. p.234-238.
- 37 GERMAK, J.A.; FOLEY Jr., T.P. Longitudinal assessment of *l*-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, St. Louis, v. 117, n. 2, p.211-219, aug. 1990.
- 38 GLORIEUX, J.; DESJARDINS, M.; LETARTE, J.; MORISSETTE, J.; DUSSAULT, J.H. Useful parameters to predict the eventual outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res*, Baltimore, v. 24, n. 1, p.6-8, 1988.
- 39 _____; DUSSAULT, J.H.; MORISSETTE, J.; DESJARDINS, M.; LETARTE, J.; GUYDA, H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr*, St. Louis, v. 107, n. 6, p.913-919, dec. 1985.
- 40 GRAÇA FILHO, G.M. **Avaliação de fatores genéticos e sistema HLA (Human Leukocyte Antigens) na etiologia dos hipotireoidismos por disgenesias tireoidianas**. Curitiba, 1985. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- 41 GRANT, D.B.; FUGGLE, P.W.; SMITH, I. Increased plasma thyroid stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism: relation to severity of hypothyroidism, plasma thyroid hormone status, and daily dose of thyroxine. *Arch Dis Child*, London, v. 69, p.555-558, 1993.
- 42 GRÜTERS, A. Congenital hypothyroidism. *Pediatr Ann*, Thorofare, v.21, n.1, p.15-28, jan. 1992.

- 43 _____; DELANGE, F.; GIOVANELLI, G.; KLETT, M.; ROCHICCIOLI, P.; TORRESANI, T.; GRANT, D.; HNIKOVA, O.; MAENPÄÄ, J.; RONDANINI, G.F.; TOUBLANC, J.E. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Horm Res*, Basel, v. 41, p.1-2, 1994.
- 44 _____; FINKE, R.; KRUDE, H.; MEINHOLD, H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. _____, Basel, v.41, p.3-9, 1994.
- 45 GUTHRIE, R. Blood screening for phenylketonuria. *JAMA*, Chicago, v.178, n. 8, p.863, 1961.
- 46 _____; SUSI, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, Evanston, p.338-343, sept. 1963.
- 47 _____. The origin of newborn screening. *Screening*, Limerick, v.1, p.5-15, 1992.
- 48 HARADA, S.; ICHIHARA, N.; ARAI, J.; HONMA, H.; MATSUURA, N.; FUJIEDA, K.; OKUNO, A.; OYANAGI, K.; Later manifestations of congenital hypothyroidism predicted by slightly elevated thyrotropin levels in neonatal screening. _____, Limerick, v. 3, p.181-192, 1995.
- 49 HEYERDAHL, S.; KASE, B.F.; LIE, S.O. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr*, St. Louis, v. 118, n. 6, p.850-857, jun. 1991.
- 50 HEYMAN, S.; CRIGLER, J.F.; TREVES, S. Congenital hypothyroidism: ¹²³I thyroidal uptake and scintigraphy. _____, St. Louis, v. 101, n. 4, p.571-574, oct. 1982.
- 51 HOEKELMAN, R.A. Screening for congenital hypothyroidism. *Pediatr Ann*, Thorofare, v. 21, n. 1, p.9-10, jan. 1992.
- 52 HOON, A.H.; PULSIFER, M.B.; GOPALAN, R.; PALMER, F.B.; CAPUTE, A.J. Clinical adaptative test / clinical linguistic auditory milestone scale in early assessment. *J Pediatr*, St. Louis, v. 123, n.1, p.S1-S8, jul. 1993.
- 53 IBGE. **Censo Demográfico do Brasil - 1991 - Paraná**. Características gerais da população e instrução. Resultados da amostra. n. 22, p.130, 1991.
- 54 _____. **Censos Demográficos e Estimativas**, 1995.
- 55 _____. **Estatísticas do Registro Civil**, p.3, 1990.
- 56 _____. _____, p.3, 1991.
- 57 _____. _____, p.3, 1992.
- 58 _____. _____, p.3, 1993.
- 59 _____. _____, p.3, 1994.
- 60 _____. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**, Paraná, p.8, 1995.
- 61 ILICKI, A.; LARSSON, A.; KARLSSON, F.A. Circulating thyroid antibodies in congenital hypothyroidism. *Acta Pædiatr Scand*, Stockholm, v. 80, p.805-811, 1991.

- 62 ILLIG, R. Congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab*, London, v. 8, n. 1, p.49-62, mar. 1979.
- 63 _____; TORRESANI, T.; SOBRADILLO, B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. Six months experience with a reliable, efficient and inexpensive method. *Helv Paediatr Acta*, Basel, v. 32, p.289-297, 1977.
- 64 INSTITUTO PARANAENSE DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL. **Normas para apresentação gráfica de dados: tabelas.** Curitiba : IPARDES, 1995.
- 65 ISEKI, M.; SHIMIZU, M.; OIKAWA, T.; HOJO, H.; ARIKAWA, K.; ICHIKAWA, Y.; MOMOTANI, N.; ITO, K. Sequential serum measurements of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin G in transient familial neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, Bethesda, v. 57, n. 2, p.384-387, 1983.
- 66 JENNINGS, P.E.; O'MALLEY, B.P.; GRIFFIN, K.E.; NORTHOVER, B.; ROSENTHAL, F.D. Relevance of increased serum thyroxine concentrations associated with normal serum triiodothyronine values in hypothyroid patients receiving thyroxine: a case for "tissue thyrotoxicosis". *BMJ*, London, v. 289, p.1645-1647, dec. 1984.
- 67 KLEIN, A.H.; AUGUSTIN, A.V.; FOLEY JR., T.P. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet*, London, v. 2, p.77-79, jul. 1974.
- 68 _____; MELTZER, S.; KENNY, F.M. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*, St. Louis, v. 81, n. 5, p.912-915, nov. 1972.
- 69 KOOISTRA, L.; LAANE, C.; VULSMA, T.; SCHELLEKENS, J.M.H.; MEERE, J.J.van der; KALVERBOER, A.F. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism : a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. _____, St. Louis, v. 124, n. 6, p.903-909, jun. 1994.
- 70 LaFRANCHI, S; HANNA, C.E.; KRAINZ, P.L.; SKEELS, M.R.; MIYAHIRA, R.S.; SESSER, D.E. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the northwest regional screening program. *Pediatrics*, Evanston, v. 76, n. 5, p.734-740, nov. 1985.
- 71 _____. Newborn screening and thyroid disease in infancy. **A Current Review of Pediatric Endocrinology**, Washington : Sero Symposia, p.185-194, may, 1993.
- 72 _____. Thyroid: Embriology and Physiology. **A Current Review of Pediatric Endocrinology**, Washington : Sero Symposia, p.173-183, may, 1993.
- 73 LARSEN, P.R.; INGBAR, S.H. The Thyroid gland. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. **WILLIAMS Textbook of Endocrinology**. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992, p.357-487.
- 74 MEISELS, S.J. Can developmental screening tests identify children who are developmentally at risk? *Pediatrics*, Evanston, v. 83, n. 4, p.578-585, apr. 1989.
- 75 MIKI, K.; NOSE, O.; MIYAI, K.; YABUUCHI, H.; HARADA, T. Transient infantile hyperthyrotropinaemia. *Arch Dis Child*, London, v. 64, p.1177-1182, 1989.

- 76 MOFFATT, M.E.K.; LONGSTAFFE, S.; BESANT, J.; DURESKI, C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through use of iron fortified infant formula: a randomized clinical trial. **J Pediatr**, St. Louis, v. 125, n. 4, p.527-534, oct. 1994.
- 77 MORREALLE DE ESCOBAR, G.; OBREGÓN, M.J.; ESCOBAR del REY, F. Fetal and maternal thyroid hormones. **Horm Res**, Basel, v. 26, p.12-27, 1987.
- 78 MUIR, A.; DANEMAN, D.; DANEMAN, A.; EHRLICH, R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 142, p.214-216, feb. 1988.
- 79 MURAHOVSKI, J. **Pediatria: Diagnóstico + Tratamento**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 1987. cap. 5, p.131-141.
- 80 NATHAN, D.G.; OSKI, F.A. **Hematology of Infancy and Childhood**. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1992. v. 1, ap. iii.
- 81 NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE. Effects of neonatal screening for hypothyroidism : prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. **Lancet**, London, v. 14, p.1095-1098, nov. 1981.
- 82 _____. Elementar school performance of children with congenital hypothyroidism. **J _____**, St. Louis, v. 116, n. 1, p.27-32, jan. 1990.
- 83 OPPENHEIMER, J.H.; BRAVERMAN, L.E.; TOFT, A.; JACKSON, I.M.; LADENSON, P.W. A therapeutic controversy: thyroid hormone treatment: when and what? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 80, n. 10, p.2873-2875, 1995.
- 84 OSKI, F.A. Differential diagnosis of anemia. In: NATHAN, D.G.; OSKI, F.A. **Hematology of Infancy and Childhood**. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992. v. 1, p.346-353.
- 85 RAITI, S.; NEWNS, G.H. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. **Arch Dis Child**, London, v. 46, p.692- 694, 1971.
- 86 RAPAPORT, R.; SILLS, I.; PATEL, U.; OPPENHEIMER, E.; SKUZA, K.; HORLICK, M.; GOLDSTEIN, S.; DIMARTINO, J.; SAENGER, P. Thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in infants, **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 77, n. 4, p.889-894, 1993
- 87 RETTIG, K.R.; SARGEANT, D.T.; KEMP, S.F. Resistance to the effects of thyroid hormone in children. **South Med J**, Birmingham, v. 80, n. 10, p.1316-1318, oct. 1987.
- 88 ROSSMAN, M.J.; HYMAN, S.L.; RORABAUGH, M.L.; BERLIN, L.E.; ALLEN, M.C.; MODLIN, J.F. The CAT/CLAMS assessment for early intervention services. **Clin Pediatr**, Ossining, p.404-409, jul. 1994.
- 89 ROVET, J.; EHRLICH, R.; SORBARA, D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 110, n. 5, p.700-704, may, 1987.
- 90 _____. Long-term effects of *l*-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. _____, St. Louis, v. 126, n. 3, p.380-386, mar. 1995.

- 91 _____; _____; SORBARA, D.L. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. _____, St. Louis, v. 114, n. 1, p.63-68, jan. 1989.
- 92 SASLOW, J.G.; POST, E.M.; SOUTHARD, C.A. Triagem do hipotiroidismo em recém nascidos com alta precoce. **Pediatrics (ed. bras.)**, São Paulo, v. 1, n. 2, p.83-88, 1996.
- 93 SAVA, L.; DELANGE, F.; BELFIORE, A.; PURRELLO, F.; VIGNERI, R. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 59, n. 1, p.90-995, 1984.
- 94 SHULMAN, D.I.; STRZELECKI, J.A.; BERCU, B.B.; ROOT, A.W. Usefulness of serum thyrotropin-binding inhibitory index measurements in infantile hypothyroidism. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 142, p.972-974, sept. 1988.
- 95 SIMONS, W.F.; FUGGLE, P.W.; GRANT, D.B.; SMITH, I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, London, v. 71, p.232-234, 1994.
- 96 SMERDELY, P.; LIM, A.; BOYAGES, S.C.; WAITE, K.; WU, D.; ROBERTS, V.; LESLIE, G.; ARNOLD, J.; JOHN, E. EASTMAN, C.J. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. **Lancet**, London, v. 2, p.661-664, 1989.
- 97 SMITH, D.W.; BLIZZARD, R.M.; WILKINS, L. The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood. A review of 128 cases. **Pediatrics**, Evanston, v. 19, p.1011-1022, 1957.
- 98 SOPPI, E.; IRJALA, K.; KAIHOLA, H.L.; VIKARI, J. Acute effect of exogenous thyroxine dose on serum thyroxine and thyrotrophin levels in treated hypothyroid patients. **Scand J Clin Lab Invest**, Oslo, v. 44, p.353-356, 1984.
- 99 STOCKMAN, J.A., Endocrinology, In: OSKI, F.A.; STOCKMAN, J.A. **The Year Book of Pediatrics**, St. Louis: Mosby-Year Book, 1991. p.423-445.
- 100 TAKAMATSU, J.; NISHIKAWA, M.; HORIMOTO, M.; OHSAWA, N. Familial unresponsiveness to thyrotropin by autosomal recessive inheritance. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 77, n. 6, p.1569-1573, 1993.
- 101 TAKASU, N.; MORI, T.; KOIZUMI, Y.; TAKEUCHI, S.; YAMADA, T. Transient neonatal hypothyroidism due to maternal immunoglobulins that inhibit thyrotropin-binding and post-receptor processes. _____, Bethesda, v. 59, n. 1, p.142-146, 1984.
- 102 UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. **Normas para apresentação de trabalhos**. 2 ed. Curitiba: Editora da UFPR, 1992. Parte 2: Teses, Dissertações e Trabalhos Acadêmicos.
- 103 _____. 2 ed. Curitiba: Editora da UFPR, 1992. Parte 8: Estilo e Orientação para Datilografia e Digitação.
- 104 _____. 2 ed. Curitiba: Editora da UFPR, 1992. Parte 6: Referências Bibliográficas.
- 105 _____. 2 ed. Curitiba: Editora da UFPR, 1992. Parte 7: Citações e Notas de Rodapé.

- 106 VANDERPAS, J.; BOURDOUX, P.; LAGASSE, R.; RIVERA, M.; DRAMAIX, M.; LODY, D.; NELSON, G.; DELANGE, F.; ERMANS, A.M.; THILLY, C.H. Endemic infantile hypothyroidism in a severe endemic goitre area of Central Africa. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 20, p.327-340, 1984.
- 107 VIRTANEN, M.; PERHEENTUPA, J. Bone age at birth; method and effect of hypothyroidism. **Acta Pædiatr Scand**, Stockholm, v. 78, p.412-418, 1989.
- 108 VOLTA, C.; GHIZZONI, L.; DAVOLI, A.; D'AMATO, L.; PANZA, C.; BERNASCONI, S. Thyroid function tests in children with congenital hypothyroidism on *l*-thyroxine treatment. **Horm Res**, Basel, v. 32, p.109-112, 1989.
- 109 VULSMA, T.; GONS, M.H.; VIJLDER, J.J.M. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. **N Engl J Med**, Boston, v. 321, n. 1, p.13-16, jul., 1989.
- 110 WACHTEL, R.C.; SHAPIRO, B.K.; PALMER, F.B.; ALLEN, M.C.; CAPUTE, A.J. CAT/CLAMS: a tool for the pediatric evaluation of infants and young children with developmental delay. **Clin Pediatr**, Ossining, p.410-415, jul. 1994.
- 111 WILLI, S.M.; MOSHANG JR., T. Dilemas diagnósticos: resultados dos testes de rastreamento para hipotireoidismo congênito. **Clin Ped Am Norte**, Rio de Janeiro, v. 3, p.589-601, 1991.