

ADRIANE DE ANDRÉ CARDOSO

**DENSITOMETRIA ÓSSEA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO DIAGNOSTICADO
POR TRIAGEM NEONATAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Pediatria, área de concentração em Endocrinologia Pediátrica, Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho
Co-orientadora: Dr^a. Carolina Aguiar Moreira Kulak

CURITIBA

2006

Não apenas esta dissertação, mas todas as
minhas conquistas são dedicadas aos meus pais,
Eduardo e Maria Alice,
que em nenhum momento deixaram de me apoiar;
aos meus irmãos, Nico, Deco e Patty,
por sua enorme paciência
e ao Zefe,
companheiro de hoje e sempre.

AGRADECIMENTOS

Hoje, tenho a certeza que, a despeito de todo meu empenho e dedicação, os resultados e o aprendizado que obtive com a produção desta dissertação jamais seriam possíveis sem o incentivo e a solidariedade que recebi de muitas pessoas em diferentes momentos. Não daria, neste espaço, para citar o nome de todas elas e as circunstâncias em que todas colaboraram, mas é imprescindível citar algumas delas.

Sinceramente, não sei como poderia expressar-me, já que palavras seriam insuficientes para demonstrar toda a admiração que sinto e o agradecimento que devo ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, orientador desta dissertação, que com sua sabedoria, experiência, tranquilidade e carisma, estimulou e encorajou cada etapa deste trabalho, nunca me deixando desistir, sempre indicando a direção a ser tomada nos momentos de maior dificuldade.

À Professora Dr^a. Suzana Nesi França, a quem devo a possibilidade de desenvolver este estudo, pois há anos vem mantendo o ambulatório de Hipotireoidismo Congênito da Unidade de Endocrinologia Pediátrica de maneira extremamente organizada. Meus sinceros agradecimentos por seu constante apoio, por sua amizade e sua acessibilidade.

Ao Prof. Dr. Romolo Sandrini, Chefe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, pela oportunidade de realizar esta dissertação que me foi concedida.

À Dr^a. Carolina Moreira Aguiar Kulak, pelas valiosas sugestões e ensinamentos sobre densitometria e metabolismo ósseo.

À Professora Dr^a. Mônica Nunes Lima Cat, pela realização da análise estatística, por seus ensinamentos, suas sugestões na qualificação desta dissertação e, principalmente, por sua enorme paciência.

À Professora Dr^a. Margaret Cristina da Silva Boguszewski, por suas valiosas dicas na qualificação desta dissertação e parte do meu aprendizado em Endocrinologia Pediátrica.

Aos demais professores que me ensinaram com prazer e dedicação parte do que sei e, o que é mais importante, despertaram em mim o interesse pela pesquisa.

À técnica Janaína Bonoldi, pela disposição e realização das densitometrias.

Aos meus colegas e amigos de Mestrado: Dr^a. Maria Mônica, Dr^a. Daniela, Dr^a. Cláudia, Dr^a. Paulyne e Dr^a. Maria Ofélia, pela amizade e companheirismo,

incentivo e convivência nas aulas.

Aos amigos da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, em especial, à Dr^a. Mariana Carla Schmitt, pela amizade, incentivo e admiração, e à Dr^a. Carla Cláudia Pavan Senn, por seu apoio.

Às secretárias da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Vera, Marli e Marília, pela dedicação e cordialidade, e, em especial, à Neusa, pelo seu incentivo e pelo seu ombro sempre amigo (e bem largo!).

À equipe de enfermagem da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Lourdes, Dirce, Mariângela e Terezinha, pelos anos de convívio e amizade e pelo auxílio na coleta de sangue.

Às assistentes sociais, Francisca e Graziela, pelos esforços em manter a busca ativa dos pacientes com hipotireoidismo congênito.

Aos meus colegas de Residência em Pediatria, Dr^a. Ana Paula Ruiz, Dr^a. Oksana Maria Volochtchuk e Dr. José Ricardo Colletti Dias, que me incentivaram na escolha pelo Mestrado e ao Professor Dr. Tony Tannous Tahan, por sua amizade gratificante.

Aos meus pais, Eduardo e Maria Alice, pela minha educação, por seu amor e incentivo e por terem sido o contínuo apoio em todos estes anos, ensinando-me, principalmente, a importância da construção e coerência dos meus próprios valores.

Aos meus irmãos, Eduardo e André, que sempre me ajudaram no computador, e Patrícia, que agora já pode dormir sossegada.

À minha amiga e cunhada Anelise, por seu apoio e à minha sobrinha Maria Eduarda, que enche esta casa de alegria e me distraiu nos momentos estressantes.

Ao meu noivo (em breve, esposo!), Zeferino, pelo seu apoio, amizade, amor, paciência (naquelas horas de maior irritabilidade...) e, principalmente, por sempre acreditar que eu chegaria ao fim e por nunca ter deixado que eu desistisse.

Às crianças participantes do estudo e a seus pais, pela paciência e compreensão, a minha eterna gratidão.

A Deus, pelas bênçãos que me tem concedido e por me dar força na execução dos meus projetos e mostrar que para quem Nele crê, tudo é possível.

A todas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho e que, com certeza, sem a colaboração de cada uma delas não teria chegado ao fim, o meu mais sincero agradecimento.

Decolar, mesmo que com medo de avião.
Navegar, mesmo que a rota tenha que ser traçada
no meio da viagem.
Arriscar, mesmo que a única coisa a apostar seja
a sua própria coragem.
Liberdade é saber que o céu não é o limite.
Foi sabendo disso que o homem chegou à Lua.
Liberdade é saber que não existem garantias.
Você vai ser mais feliz se arriscar mais, se entender que errar
nada mais é do que estar a um passo do acerto,
mesmo que a dois do próximo erro.
Não importa.
O caminho se faz na caminhada."
(Anônimo)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE QUADROS	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xi
LISTA DE SÍMBOLOS	xiv
LISTA DE SINAIS CONVENCIONAIS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
3 REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 HISTÓRICO DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	4
3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	6
3.3 TRIAGEM NEONATAL, TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	8
3.4 METABOLISMO ÓSSEO, DO CÁLCIO, FÓSFORO E VITAMINA D	11
3.4.1 Pico de Massa Óssea	15
3.4.2 Diagnóstico das Alterações do Metabolismo Ósseo	21
3.4.2.1 Métodos de densitometria óssea	22
3.4.2.2 Marcadores da remodelação óssea	26
3.5 RELAÇÃO ENTRE O METABOLISMO ÓSSEO E A GLÂNDULA TIREÓIDE	27
3.6 METABOLISMO ÓSSEO E HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	32
4 MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1 PERÍODO	41
4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO (GRUPO A)	41
4.2.1 Metodologia da Triagem Neonatal para HC	42
4.2.2 Seguimento dos Pacientes com HC	42
4.2.3 Critérios de Inclusão	43
4.2.4 Critérios de Exclusão	44
4.2.5 Avaliação Clínica	44
4.2.6 Exames de Análises Clínicas	46
4.2.7 Exames de Imagem e Densitometria Óssea	47

4.3	GRUPO-CONTROLE (GRUPO B)	48
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	49
5	RESULTADOS	50
5.1	DESCRIÇÃO GERAL	50
5.2	DESCRIÇÃO DO GRUPO A.....	50
5.2.1	Seguimento dos Pacientes com HC	50
5.2.2	Dados Sócio-econômicos.....	54
5.2.3	Avaliação Clínica e Laboratorial na Ocasão da Densitometria Óssea	55
5.2.4	Densitometria Óssea	59
5.3	CORRELAÇÕES ENTRE DMO, CMO E AS VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	59
5.4	CORRELAÇÕES ENTRE DMO, CMO E CALCEMIA	67
5.5	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS A E B.....	68
5.6	REGRESSÃO MÚLTIPLA	69
6	DISCUSSÃO	71
7	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
	DOCUMENTOS CONSULTADOS	89
	APÊNDICES	90
	ANEXOS	120

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS MUDANÇAS DA MASSA ÓSSEA COM A IDADE E CONSEQÜÊNCIA DO BAIXO PICO DE MASSA ÓSSEA	21
FIGURA 2 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DOSE DE l -T ₄ DURANTE O SEGUIMENTO	52
FIGURA 3 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TSH DURANTE O SEGUIMENTO	53
FIGURA 4 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T ₄ TOTAL DURANTE O SEGUIMENTO ..	53
FIGURA 5 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T ₄ LIVRE DURANTE O SEGUIMENTO ...	54
FIGURA 6 -	GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DAS MENINAS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DAS RESPECTIVAS MÃES	56
FIGURA 7 -	GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DAS MENINAS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DOS RESPECTIVOS PAIS	57
FIGURA 8 -	GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DOS MENINOS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DAS RESPECTIVAS MÃES	57
FIGURA 9 -	GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DOS MENINOS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DOS RESPECTIVOS PAIS	58
FIGURA 10 -	GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE DMO E IDADE CRONOLÓGICA (GRUPO A) .	60
FIGURA 11 -	GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE DMO E IDADE ÓSSEA (GRUPO A)	60
FIGURA 12 -	GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE CMO E IDADE CRONOLÓGICA (GRUPO A) .	61
FIGURA 13 -	GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE CMO E IDADE ÓSSEA (GRUPO A)	61
FIGURA 14 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DMO DE ACORDO COM O GÊNERO (GRUPO A)	62
FIGURA 15 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DMO DOS PACIENTES PRÉ-PÚBERES DE ACORDO COM O GÊNERO (GRUPO A)	63
FIGURA 16 -	GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE A DMO E O IMC (GRUPO A)	64
FIGURA 17 -	GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE O CMO E O IMC (GRUPO A)	65
FIGURA 18 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DMO NO SEXO FEMININO DE ACORDO COM A PUBERDADE (GRUPO A)	66
FIGURA 19 -	GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO CMO NO SEXO FEMININO DE ACORDO COM A PUBERDADE (GRUPO A)	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CALCITONINA EXTRAÍDA E NÃO-EXTRAÍDA (MÉDIA ± DP) NO ESTUDO DE ZAMBONI	35
TABELA 2 -	DMO E ETIOLOGIA DO HC NO ESTUDO DE SALERNO	39
TABELA 3 -	TAMANHO DA AMOSTRA PARA AS DIFERENTES AVALIAÇÕES AO LONGO DO SEGUIMENTO	51
TABELA 4 -	DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	51
TABELA 5 -	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME A RENDA FAMILIAR PER CAPITA (GRUPO A)	55
TABELA 6 -	ESCOLARIDADE DOS PAIS (GRUPO A)	55
TABELA 7 -	MEDIDAS DOS PACIENTES DO GRUPO A	55
TABELA 8 -	ESTATURA DOS PAIS (GRUPO A)	55
TABELA 9 -	ESTADIAMENTO MAMÁRIO E GENITAL CONFORME OS CRITÉRIOS DE TANNER (1962)	58
TABELA 10 -	RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS (GRUPO A)	59
TABELA 11 -	MÉDIA ± DP DE DMO E CMO DOS PACIENTES CONFORME A ETIOLOGIA DO HC .	64
TABELA 12 -	COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM CALCEMIA NORMAL E HIPERCALCEMIA .	67
TABELA 13 -	RENDA FAMILIAR NOS GRUPOS A E B	68
TABELA 14 -	COMPARAÇÃO ENTRE ESCORES-Z [MEDIANA (MÍN.- MÁX.)] DOS INDIVÍDUOS DOS GRUPOS A E B	69
TABELA 15 -	COMPARAÇÃO ENTRE RESULTADOS DE ÁREA, CMO E DMO CORPORAL TOTAL DOS INDIVÍDUOS DOS GRUPOS A E B	69
TABELA 16 -	PACIENTES COM HC (GRUPO A): EXAMES INICIAIS E NA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA, DOSE INICIAL DE l -T ₄ E DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	98
TABELA 17 -	PACIENTES COM HC (GRUPO A): AVALIAÇÃO CLÍNICA	100
TABELA 18 -	PACIENTES COM HC (GRUPO A): AVALIAÇÃO LABORATORIAL E OSTEODENSITOMÉTRICA	102
TABELA 19 -	DOSE l -T ₄ (μg/kg/dia) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO	108
TABELA 20 -	TSH (μU/ml) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO	110
TABELA 21 -	T ₄ TOTAL (μg/dl) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO	112
TABELA 22 -	T ₄ LIVRE (ng/dl) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO	114
TABELA 23 -	GRUPO B: AVALIAÇÃO CLÍNICA E OSTEODENSITOMÉTRICA	117

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	SINAIS E SINTOMAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	7
QUADRO 2 -	FUNÇÃO TIREOIDEANA EM CRIANÇAS NASCIDAS A TERMO COM DUAS A SEIS SEMANAS DE VIDA	9
QUADRO 3 -	RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DIÁRIAS DE CÁLCIO, FÓSFORO, MAGNÉSIO E VITAMINA D	18
QUADRO 4 -	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA OSTEOPOROSE EM MULHERES APÓS A MENOPAUSA (DXA)	22
QUADRO 5 -	QUADRO COMPARATIVO ENTRE OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA	24
QUADRO 6 -	METABOLISMO ÓSSEO, CÁLCIO, FÓSFORO E VITAMINA D NO HIPOTIREOIDISMO E NA TIREOTOXICOSE	31
QUADRO 7 -	VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS	46
QUADRO 8 -	PACIENTES COM HC (GRUPO A): ESTATURA DOS PAIS E DADOS SÓCIO- ECONÔMICOS	104
QUADRO 9 -	PACIENTES COM HC (GRUPO A): OUTROS DADOS OBTIDOS NA ANAMNESE	106
QUADRO 10 -	GRUPO B: ESTATURA DOS PAIS E DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS	118
QUADRO 11 -	GRUPO B: OUTROS DADOS OBTIDOS NA ANAMNESE	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) ₂ D ₃	- 1,25-dihidroxi-vitamina D ₃ (calcitriol)
¹²³ I	- Radioiodo isótopo 123
¹³¹ I	- Radioiodo isótopo 131
24,25(OH) ₂ D ₃	- 24,25-dihidroxi-vitamina D ₃
25-OH-D ₃	- 25-hidroxi-vitamina D ₃ (calcidiol)
Aprox.	- Aproximadamente
BGP	- <i>Bone-GLA-protein</i> (proteína-GLA do osso ou osteocalcina)
BMP	- <i>Bone morphogenetic protein</i> (proteína morfogenética do osso)
Ca ⁺²	- Cálcio iônico
CMO	- Conteúdo mineral ósseo
Creat.	- Creatinina
CT	- Calcitonina
CTx	- C-telopeptídeo <i>cross-linked</i>
DMO	- Densidade mineral óssea
DP	- Desvio(s)-padrão
DPA	- <i>Dual photon absorptiometry</i> (absorciometria por dupla emissão de fótons)
DPD	- Deoxipiridinolina
DXA	- <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (absorciometria por dupla emissão de raios X)
DXR	- <i>Digital X-ray radiogrammetry</i> (raio X digital)
E	- Estatura
exCT	- Calcitonina extraída
F	- Sexo feminino
FA	- Fosfatase alcalina total
FAL-O	- Fosfatase alcalina específica do osso
FEPE	- Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
FGF	- <i>Fibroblast growth factor</i> (fator de crescimento de fibroblastos)
FNT	- Fator de necrose tumoral
GH	- <i>Growth hormone</i> (hormônio do crescimento)
GLA	- <i>Gamma-carboxy-glutamic acid</i>

HC	- Hipotireoidismo congênito
HT	- Hormônio(s) tireoideano(s)
IC	- Idade cronológica
IO	- Idade óssea
iCT	- Calcitonina não-extraída
IF γ	- Interferon gama
IGF	- <i>Insulin-like growth factor</i> (fator de crescimento insulina-símile)
IGFBP	- <i>Insulin-like growth factor binding protein</i> (proteína ligadora do fator de crescimento insulina-símile)
IL	- Interleucina
IMC	- Índice de massa corporal
ISE	- Eletrodo-íon seletivo
L1-L4	- Primeira a quarta vértebra lombar
<i>l</i> -T ₃	- Liotironina
<i>l</i> -T ₄	- Levotiroxina
M	- Sexo masculino
Máx.	- Máximo
Mín.	- Mínimo
mRem	- Milirem (<i>Roentgen-equivalent man</i>)
N	- Não
NCHS	- <i>National Center for Health Statistics</i>
NTx	- N-telopeptídeo <i>cross-linked</i>
OC	- Osteocalcina
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OPG	- Osteoprotegerina
Osf2	- <i>Osteoblast specific factor 2</i> (fator de transcrição osteoblasto-específico)
P	- Peso
PDGF	- <i>Platelet-derived growth factor</i> (fator de crescimento derivado de plaquetas)
Pi	- Fósforo inorgânico
pQCT	- <i>Peripheral quantitative computed tomography</i> (tomografia computadorizada quantitativa periférica)
PTH	- Paratormônio

PTHrp	- <i>PTH-related peptide</i> (peptídeo relacionado ao PTH)
PYD	- Piridinolina
QCT	- <i>Quantitative computed tomography</i> (tomografia computadorizada quantitativa)
QMR	- <i>Quantitative magnetic resonance</i> (ressonância magnética quantitativa)
QUS	- <i>Quantitative ultrasound</i> (ultra-sonografia quantitativa)
RANK	- Receptor activator of nuclear factor- κ B (receptor ativador do fator nuclear kappa B)
RANKL	- <i>RANK-ligand</i>
S	- Sim
SPA	- <i>Single photon absorptiometry</i> (absorciometria por emissão simples de fótons)
SXA	- <i>Single X-ray absorptiometry</i> (absorciometria por emissão simples de raios X)
T ₃	- Triiodotironina
T ₄	- Tiroxina ou tetraiodotironina
TBG	- <i>T₄ binding globulin</i>
TG	- Tireoglobulina
TGF β	- <i>Tumoral growth factor β</i> (fator de crescimento tumoral β)
TR	- Receptor do hormônio tireoideano
TRAP	- <i>Tartrate-resistant acid phosphatase</i> (fosfatase ácida tartarato-resistente)
TSH	- <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide)
TSHhr	- <i>Thyroid stimulating hormone human recombinant</i> (hormônio estimulante da tireóide humano recombinante)
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UV	- Ultravioleta
vs.	- Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

%	-	Porcentagem
β	-	Beta
\pm	-	Mais ou menos
α	-	Alfa
↓	-	Diminuído
↑	-	Aumentado
<	-	Menor que
>	-	Maior que
=	-	Igual a
÷	-	Sinal de divisão

LISTA DE SINAIS CONVENCIONAIS

- (hífen)	-	O dado numérico é igual a zero não resultante de arredondamento.
... (3 pontos)	-	O dado é desconhecido ou não está disponível.
0 ou 0,0 ou 0,00 -0 ou -0,0 ou -0,00	-	O dado numérico é igual a zero resultante de arredondamento e com valor inferior à metade da unidade adotada na tabela.
x (letra X)	-	O dado foi omitido com a finalidade de evitar a sua individualização.
.. (2 pontos)	-	Não se aplica dado numérico.

RESUMO

Os hormônios tireoideanos são essenciais para o crescimento e a maturação óssea, havendo controvérsias sobre os efeitos do tratamento com levotiroxina (*l*-T₄) sobre a integridade do esqueleto. Realizou-se estudo transversal com 60 pacientes (9,9 ± 1,8 anos) com hipotireoidismo congênito (HC) diagnosticado por triagem neonatal (grupo A), sendo 40 meninas (23 pré-púberes) e 20 meninos (18 pré-púberes). O tratamento com *l*-T₄ foi iniciado aos 32,8 ± 19,9 dias de vida e as doses de *l*-T₄ (µg/kg/dia) inicial e média ao longo do tratamento foram 11,7 ± 1,8 e 5,5 ± 0,8, respectivamente. Vinte e oito indivíduos saudáveis (10,4 ± 2,1 anos), sendo 18 meninas (8 pré-púberes) e 10 meninos (9 pré-púberes), constituíram o grupo-controle (grupo B). Os objetivos foram avaliar a densidade mineral óssea (DMO) e o conteúdo mineral ósseo (CMO) e correlacioná-los com idade cronológica (IC), idade óssea (IO), sexo, maturação sexual, índice de massa corporal (IMC), renda familiar, escolaridade dos pais, ingestão de cálcio, prática de atividade física, dose de *l*-T₄, TSH, T₄ total, T₄ livre, calcemia e etiologia do HC. Anamnese, exame físico, IO (Greulich e Pyle), DMO e CMO corporal total [absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA)] foram obtidos dos pacientes e controles; TSH, T₄ total, T₄ livre, cálcio iônico (Ca⁺²), creatinina, fósforo inorgânico (Pi) e fosfatase alcalina (FA), apenas dos pacientes. Renda familiar, escolaridade dos pais, escores-Z de peso, estatura e IMC, área corporal total e CMO foram semelhantes entre os grupos. A média de DMO no grupo A foi significativamente menor que no grupo B (0,795 ± 0,075 g/cm² vs. 0,832 ± 0,092; p = 0,04). DMO e CMO foram significativamente maiores nas meninas púberes do que nas pré-púberes (p = 0,004). Não houve diferença significativa de DMO e CMO quanto ao sexo nem quanto à etiologia do HC. Não houve correlação entre DMO ou CMO e ingestão diária de cálcio, níveis de Ca⁺², Pi e FA, dose média de *l*-T₄ e níveis médios de TSH, T₄ total e T₄ livre durante o seguimento. No grupo A, 26 pacientes (43,3%) tinham hipercalcemia discreta (1,31 ± 0,03 mmol/l; normal: 1,15-1,27) versus 1,23 ± 0,03 (p < 0,001) em 33 pacientes. Entretanto, não houve diferença significativa entre os pacientes com calcemia normal e hipercalcemia em relação à DMO (p = 0,28), CMO (p = 0,18) e etiologia do HC (p = 0,93) nem correlação entre calcemia e níveis de TSH, T₄ total e T₄ livre. Embora hipercalcemia discreta tenha sido relatada em crianças com HC antes e durante os primeiros meses de tratamento, sua patogênese é desconhecida. Em conclusão, nossos achados mostram que: a) crianças de maior idade com HC podem apresentar hipercalcemia discreta durante o tratamento; b) a DMO foi significativamente menor no grupo com HC, diferente dos dados da literatura; c) a menor DMO poderia ser explicada ou pelo uso de método diagnóstico diferente neste estudo ou, possivelmente, como consequência do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: hipotireoidismo congênito; metabolismo do cálcio; densidade mineral óssea; absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA).

ABSTRACT

Thyroid hormones are essential for growth and bone maturation, with controversies about the effects of treatment with levothyroxine (*l*-T₄) on the bone integrity. A cross sectional study was made on 60 patients (9.9 ± 1.8 yr-old) with congenital hypothyroidism (CH) diagnosed by neonatal screening (Group A), 40 girls (23 prepubertal) and 20 boys (18 prepubertal). *l*-T₄ treatment was initiated at 32.8 ± 19.9 days of life and the initial and follow-up mean doses (µg/kg/day) were 11.7 ± 1.8 and 5.5 ± 0.8, respectively. Twenty-eight healthy children (10.4 ± 2.1 yr-old), 18 girls (8 prepubertal) and 10 boys (9 prepubertal), constituted the control group (Group B). The aims were to evaluate bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) and to correlate them with chronological age (CA), bone age (BA), sex, sexual maturation, body mass index (BMI), familial income, parental schooling, calcium intake, physical activity, *l*-T₄ dose, TSH, total T₄, free T₄, ionized calcium (Ca⁺²) and CH etiology. Medical history, physical exam, BA (Greulich and Pyle), total body BMD and BMC [dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)] were obtained of patients and controls. TSH, total T₄, free T₄, Ca⁺², creatinine, inorganic phosphate (iP) and alkaline phosphatase (AP) were measured in patients only. Familial income, parental schooling, weight, height and BMI Z-scores, total body area and BMC were not different among the groups. Mean BMD was significantly lower in group A than in group B (0.795 ± 0.075 g/cm² vs. 0.832 ± 0.092; p = 0.04). BMD and BMC were significantly higher in pubertal girls than in prepubertal girls (p = 0.004). There was no significant difference between BMD and BMC in relation to sex and CH etiologies. There was no correlation between BMD or BMC and calcium intake, Ca⁺², iP and AP, mean dose of *l*-T₄ and mean TSH, total T₄ and free T₄ in the follow-up. In group A, 26 patients (43.3%) had mild hypercalcemia (1.31 ± 0.03 mmol/l; normal range: 1.15 – 1.27) versus 1.23 ± 0.03 (p < 0.001) in the other 33 patients. However, there was neither significant difference between patients with hypercalcemia and those with normal calcemia in relation to BMD (p = 0.28), BMC (p = 0.18) and CH etiology (p = 0.93), nor correlation between calcemia and TSH, total T₄ and free T₄ values. Although mild hypercalcemia has been reported in children with CH before and during the first months of treatment, its pathogenesis is unknown. In conclusion, our data demonstrated that: a) older children with CH present mild hypercalcemia; b) BMD was significantly lower in the group of children with CH, different from what has been published in the literature; c) the lower BMD could be explained by the different methodology employed in this study or, possibly, due to the mean dose of *l*-T₄ given to the children.

KEY-WORDS: congenital hypothyroidism; calcium metabolism; bone mineral density; dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é um dos distúrbios endócrinos mais freqüentes, ocorrendo em aproximadamente 1:3000 a 1:4000 nascimentos e é uma das causas preveníveis mais comuns de retardo mental (KOPP, 2002; BROWN; DEMMER, 2002).

Os hormônios tireoideanos (HT) são essenciais para o crescimento normal e para a maturação esquelética (LARSEN; DAVIES, 2003). Agem diretamente sobre as células ósseas, estimulando as atividades osteoclástica e osteoblástica, o que aumenta a ativação de novos ciclos de remodelação óssea (MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990). Além disso, as células parafoliculares produtoras de calcitonina (CT), hormônio com papel na homeostase do cálcio, derivam de células da crista neural e incorporam-se à tireóide após a sua migração durante a embriogênese. Em pacientes com disgenesia tireoideana, que corresponde a 85% de todos os casos de HC, a glândula ausente, hipoplásica ou ectópica, pode não ser adequada como órgão de estabelecimento das células parafoliculares (CAREY *et al.*, 1980), o que levou vários autores a estudar a secreção de CT e a densidade mineral óssea (DMO) nos pacientes com HC. No entanto, até hoje, a importância fisiológica da CT em seres humanos não foi ainda bem esclarecida.

A implantação de Programas de Triagem Neonatal, a partir da década de 70, mudou a evolução da doença e crianças com HC são atualmente identificadas e tratadas precocemente com levotiroxina (*l*-T₄), o que pode ter efeitos na formação e no metabolismo ósseo. Com o aumento da expectativa de vida, a osteoporose tornou-se um problema de saúde pública, sendo extremamente importante sua pesquisa para grupos de risco, a fim de indicar o tratamento adequado.

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada pelo comprometimento da força óssea, predispondo ao risco aumentado de fraturas (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001). A aquisição do pico de massa óssea no final da adolescência e início da idade adulta resulta da interação de fatores genéticos, étnicos, hormonais e nutricionais, do estilo de vida e da atividade física e constitui um fator importante para prevenir a osteoporose, de modo que já foi citado

que “a osteoporose senil é uma doença pediátrica” (DENT¹, citado por VAN DER SLUIS, 2002). Considerando que cerca de 80% da massa óssea é adquirida durante a infância e a adolescência, deve-se enfatizar a importância do estudo do estado mineral ósseo nesta faixa etária, principalmente quando doenças crônicas estão presentes.

O hipertireoidismo é descrito como fator de risco para a osteoporose (FALLON *et al.*, 1983; BARAN, 1994; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001; LAKATOS, 2003), mas os efeitos do tratamento prolongado com *l*-T₄ sobre a DMO ainda são controversos, sendo que alguns estudos mostraram redução da DMO (ROSS *et al.*, 1987; PAUL *et al.*, 1988; DIAMOND; NERY; HALES, 1991), enquanto outros mostraram nenhum efeito negativo sobre o esqueleto (KRUSE *et al.*, 1987; FRANKLYN *et al.*, 1992; MARCOCCI *et al.*, 1994; KOOH *et al.*, 1996; LÉGER *et al.*, 1997; SALERNO *et al.*, 2004) e que o tratamento com *l*-T₄ não afetava a aquisição da massa óssea (SAGGESE *et al.*, 1996). Entretanto, até o momento, há poucos estudos em crianças e adolescentes com HC.

¹ DENT, C. E. Keynote address: problems in metabolic disease. In: FRAME, B.; PARFITT, M.; DUNCAN, H. **Clinical aspects of metabolic bone disease**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973, p. 1-7.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são determinar a DMO e o conteúdo mineral ósseo (CMO) em crianças e adolescentes com HC diagnosticado por triagem neonatal e correlacionar com:

- a) idade cronológica (IC);
- b) idade óssea (IO);
- c) sexo;
- d) maturação sexual;
- e) índice de massa corporal (IMC);
- f) renda familiar per capita;
- g) escolaridade dos pais;
- h) ingestão diária de cálcio;
- i) prática de atividade física;
- j) dose de *l*-T₄;
- k) níveis de hormônio estimulante da tireóide (TSH), de tetraiodotironina (T₄) total e de T₄ livre;
- l) calcemia;
- m) etiologia do HC.

Outro objetivo do presente estudo é comparar a DMO e o CMO dos pacientes com HC a crianças e adolescentes saudáveis, que constituíram o grupo-controle.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

O termo hipotireoidismo congênito (HC) é utilizado para classificar os casos de hipotireoidismo presentes ao nascimento, mas fazem parte da história do HC vários termos nosológicos como cretinismo, cretinismo endêmico, cretinismo com bócio e cretinismo esporádico (FISHER, 2002).

A mais antiga observação científica sobre o HC foi uma descrição feita por PARACELTUS, em 1603, relacionando o HC ao bócio endêmico (GARRISON², citado por GARDNER, 1975).

A primeira descrição de casos esporádicos de HC foi feita por Thomas CURLING, em 1850, distinguindo esta entidade do cretinismo endêmico, ao descrever duas crianças com retardo mental e macroglossia, cujas autópsias não mostravam tecido tireoideano (CURLING³, citado por GARDNER, 1975 e por FISHER, 2002).

O tratamento do hipotireoidismo só se tornou possível a partir de 1891, quando George MURRAY⁴ (citado por OPPENHEIMER *et al.*, 1995 e por WIERSINGA, 2001) usou extratos de tireóide de carneiro para tratamento de um paciente com mixedema.

As preparações sintéticas de liotironina (*l*-T₃) tornaram-se disponíveis a partir de 1956 e as de *l*-T₄, a partir de 1958, mas seu uso aumentou gradualmente somente a partir da década de 70 (OPPENHEIMER *et al.*, 1995; WIERSINGA, 2001). Atualmente, a *l*-T₄ é a droga preferida universalmente para o tratamento do hipotireoidismo.

² GARRISON, F. H. **Introduction to the History of Medicine**. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1929.

³ CURLING, T B. Two cases of absence of the thyroid body and symmetrical swelling of fat tissue at sides of neck with defective cerebral development. **Med Chirurg Tr**, v. 33, p. 303-306, 1850.

⁴ MURRAY, G. M. Note on the treatment of myxedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. **BMJ**, London, v. 2, p. 796-797, 1891.

Em 1915, TREGOLD⁵ (citado por KLEIN; MELTZER; KENNY, 1972) observou que o tratamento do HC iniciado antes dos três meses de idade poderia melhorar o prognóstico do desenvolvimento intelectual dos pacientes.

Em 1973, DUSSAULT e LABERGE⁶ (citado por DUSSAULT, 1999) desenvolveram um método de radioimunoensaio para dosagem de T₄ em sangue total no papel-filtro. Em 1974, a triagem neonatal para HC foi incorporada à de fenilcetonúria e tirosinemia e tornou-se disponível para todo recém-nascido na Província de Quebec, no Canadá.

Em 1974, KLEIN e colaboradores mostraram que a dosagem de T₄ e TSH no sangue do cordão umbilical poderia detectar o hipotireoidismo no período neonatal. Como o HC dificilmente era diagnosticado clinicamente e seu tratamento precoce melhoraria o desenvolvimento neurológico, estes autores concluíram que esta era uma doença em que o rastreamento neonatal em massa seria o ideal, se um método de detecção efetivo estivesse disponível (KLEIN; AGUSTIN; FOLEY JR., 1974).

Em 1976, foi publicado um estudo que empregava o TSH como teste confirmatório, mas não se recomendava seu uso isolado como método primário para rastreamento de HC, mesmo sendo específico, sensível e reproduzível (DUSSAULT *et al.*, 1976).

Na Bélgica, em 1977, o grupo de François DELANGE foi o primeiro a utilizar a dosagem de TSH, por radioimunoensaio, no rastreamento de recém-nascidos (DELANGE *et al.*, 1977).

Houve, em seguida, uma disputa entre os grupos que defendiam a dosagem de T₄ e os grupos que achavam que deveria ser realizada somente a dosagem de TSH no período neonatal. Até hoje, a maioria dos programas norte-americanos utiliza a dosagem de T₄ no papel-filtro, seguida pela dosagem de TSH também no papel-filtro, quando valores baixos de T₄ são encontrados (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 1993). Por sua vez, a Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica recomenda a dosagem de TSH

⁵ TREGOLD, A. F. **Mental deficiency (amentia)**. 2. ed. Baltimore: Wood, 1916, p. 285-280.

⁶ DUSSAULT, J. H.; LABERGE, C. Thyroxine (T₄) determination in dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism. **Union Med Can**, Montreal, v. 102, p. 2062-2064, Oct. 1973.

(GRÜTERS *et al.*, 1994; WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

No Brasil, São Paulo foi o primeiro estado a implantar um Programa de Triagem Neonatal, por iniciativa do Professor Benjamin Schmidt, com a detecção precoce de fenilcetonúria em 1976 e, a partir de 1978, também de HC (MEDEIROS-NETO, 2003).

No Paraná, a triagem neonatal para fenilcetonúria foi implantada em 1987 e, em 1990, para HC através da dosagem de TSH (NESI-FRANÇA, 1997).

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Apenas 5% dos recém-nascidos apresentam sinais e sintomas que podem ser atribuídos à deficiência hormonal (FRÍAS; LOZANO; BLANC, 1997; LAFRANCHI, 1999). Em estudo realizado na Dinamarca, relatou-se que o diagnóstico clínico no período neonatal era feito em apenas 10% dos casos de HC. Quarenta por cento das crianças eram diagnosticadas até os três meses de idade, ou seja, 60% das crianças com HC só eram diagnosticadas mais tarde e, provavelmente, já com algum grau de seqüela cognitiva (JACOBSEN; BRANDT, 1981).

Sinais inespecíficos que sugerem o diagnóstico de HC são hiperbilirrubinemia indireta prolongada, gestação prolongada (mais de 42 semanas), peso de nascimento normal-alto, sucção débil, hipotermia, fontanelas amplas e constipação intestinal (CALLIARI, 1998; GRUÑEIRO; CHIESA, 2002).

A maioria das características clássicas do HC é sutil e aparece com o passar do tempo, durante as primeiras semanas de vida (FISHER, 1986) (quadro 1). Ocorre mixedema progressivo nos tecidos subcutâneos e na língua, surgindo macroglossia e choro rouco (pelo mixedema das cordas vocais). *Cutis marmorata* é secundária ao mixedema e à vasoconstrição periférica (FRÍAS; LOZANO; BLANC, 1997). Observa-se também hérnia umbilical, letargia, hipotonia muscular, pele fria e áspera e bradicardia. Fácies cretinóide torna-se paulatinamente mais óbvia após os primeiros meses de vida (BROWN, 2001).

Se não tratado precocemente, haverá atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, geralmente irreversível, que será mais grave quanto mais tarde for

iniciado o tratamento e mais grave for a deficiência hormonal (GRUÑEIRO; CHIESA, 2002).

QUADRO 1 – SINAIS E SINTOMAS DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

IDADE / SINAIS E SINTOMAS	FREQÜÊNCIA (%)
0-7 dias	
Icterícia prolongada (mais de 7 dias)	73
Peso ao nascimento maior que 4 kg	40
Dificuldade na alimentação	40
Hipotermia transitória	38
Fontanela posterior larga (maior que 0,5 cm)	32
1-4 semanas	
Ganho de peso insuficiente	45
Constipação	35
Hipoatividade	33
1-3 meses	
Atraso do crescimento	90
Hérnia umbilical	49
Macroglossia	43
Mixedema	40
Choro rouco	30

FONTE: FISHER, D. A. Thyroid development and thyroid disorders in infancy. In: VAN MIDDLESWORTH, L. **The thyroid gland: a practical clinical treatise**. Chicago: Year Book Medical, 1986. p. 111-129.

O atraso do crescimento já se torna evidente aos três meses de vida, de modo que o crescimento linear é considerado o indicador de HC mais sensível e precoce (LÉGER; CZERNICHOW⁷, citado por VAN VLIET, 1999). Entretanto, ao contrário do que acontece com o desenvolvimento neuropsicomotor, quando o HC começa a ser tratado adequadamente, ocorre recuperação do crescimento, o que foi bem descrito na era pré-triagem (ANDERSEN⁸, citado por VAN VLIET, 1999). Se tratado adequadamente, o início e a duração da puberdade são normais em ambos os sexos e a estatura final é próxima à estatura-alvo. Existe uma relação positiva entre a estatura final e a dose média de *l*-T₄ administrada durante os primeiros seis meses de vida (DICKERMAN; DE VRIES, 1997).

Outra manifestação característica é o atraso da maturação esquelética, que provavelmente é um efeito do hipotireoidismo fetal (HEYERDAHL; KASE; STAKE, 1994). Nos ossos longos, poderá haver espessamento da camada cortical, com

⁷ LÉGER, J.; CZERNICHOW, P. Congenital hypothyroidism: decreased growth velocity in the first weeks of life. **Biol Neonate**, Basel, v. 55, p. 218-223, 1989.

⁸ ANDERSEN, H. J. Studies of hypothyroidism in children. **Acta Paediatr**, Stockholm, v. 50, suppl. 125, p. 1-150, 1961.

conseqüente estreitamento da zona medular, desenvolvimento de centros de ossificação acessórios e linhas transversais semelhantes às linhas de remissão do crescimento vistas em algumas doenças que levam ao atraso do crescimento (SETIAN, 2002).

3.3 TRIAGEM NEONATAL, TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

A coleta da amostra de sangue em papel-filtro deve ser realizada entre dois e cinco dias de vida. Quando a alta hospitalar for precoce, o teste também deverá ser realizado, mas deverá ser repetido na Unidade de Saúde entre cinco e sete dias de vida. Em recém-nascidos prematuros, em especial aqueles com idade gestacional inferior a 32 semanas, a coleta deve ser repetida quando completar a 32ª semana. Em recém-nascidos doentes, principalmente após o uso de dopamina, a coleta deve ser repetida entre sete e quatorze dias após a melhora do quadro e suspensão da droga vasoativa. Em casos de transfusão sangüínea ou exosangüineotransfusão, a coleta de sangue venoso deve ser feita antes de ser realizada a intervenção, sempre que possível (WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

Atualmente, o valor de corte utilizado para o TSH é de 10 μ U/ml (imunofluorimetria) para recém-nascidos com mais de 48 horas de vida (15 μ U/ml, se menos de 48 horas de vida), sendo o teste repetido quando o resultado estiver entre 10 e 30 μ U/ml e, quando maior que 30 μ U/ml, o recém-nascido é convocado imediatamente para consulta médica (FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL, 2005). A sensibilidade e a especificidade do TSH para detectar HC primário são de 97,5% e 99%, respectivamente. No entanto, não é capaz de detectar o HC hipotalâmico-hipofisário, cuja incidência é baixa (1:25000 a 1:100000 recém-nascidos) (LAFRANCHI, 1999), o que não justificaria a dosagem de T₄ na triagem neonatal (WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

Frente a um exame de rastreamento neonatal positivo para HC, o recém-nascido deverá ser atendido como um caso de emergência pediátrica e deverá ser realizada dosagem de TSH, T₄ total e/ou T₄ livre em amostras séricas.

O tratamento deve ser iniciado imediatamente, mesmo antes dos resultados dos testes confirmatórios estarem disponíveis. A *l*-T₄ é a medicação de escolha, visto que aproximadamente 70% da triiodotironina (T₃) no cérebro deriva da monodeiodinação local da T₄. Atualmente, a dose inicial recomendada da medicação é de 10 a 15 µg/kg/dia, somente na forma de comprimidos, a fim de normalizar rapidamente a concentração sérica de T₄ (FISHER, 1991; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 1993; WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

No Brasil, atualmente, a *l*-T₄ é fornecida gratuitamente para pacientes com HC atendidos em Serviços de Referência em Triagem Neonatal estaduais e foi incluída no Programa de Medicamentos Especiais do Ministério da Saúde, conforme a Portaria GM/MS nº 822 de 6 de junho de 2001 (BRASIL, 2001).

Duas a quatro semanas após o início do tratamento, exame clínico e dosagem sérica de TSH e T₄ total e/ou T₄ livre devem ser realizados. Os níveis séricos de T₄ total e T₄ livre devem estar na metade superior e o de TSH, na metade inferior da normalidade (quadro 2) (FISHER, 1991; GRÜTERS *et al.*, 1994). Com a dose inicial de 10 a 15 µg/kg/dia de *l*-T₄, espera-se que os níveis de T₄ estejam normais em duas semanas e os de TSH, dentro de um mês (WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999; HRYTSIUK *et al.*, 2002).

QUADRO 2 – FUNÇÃO TIREOIDEANA EM CRIANÇAS NASCIDAS A TERMO COM DUAS A SEIS SEMANAS DE VIDA

CONSTITUINTE SÉRICO	CONCENTRAÇÃO
T ₄ total	6,5-16,3 µg/dl
T ₄ livre	0,9-2,2 ng/dl
T ₃ total	100-300 ng/dl
TSH	1,7-9,1 µU/ml
TBG (T ₄ <i>binding globulin</i>)	1,0-4,5 mg/dl
TG (tireoglobulina)	10-250 ng/ml

FONTE: FISHER, D. A. Management of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 72, n. 3, p. 523-529, Mar. 1991.

As doses de *l*-T₄ devem ser ajustadas individualmente, com base nos exames clínico e laboratoriais do paciente. O nível de T₄ circulante deve ser mantido na metade superior da normalidade durante os três primeiros anos de vida, mas deve-se estar atento aos riscos da medicação ser excessiva (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 1993), embora casos de craniossinostose por hipertireoidismo iatrogênico tenham resultado da administração de doses muito elevadas de *l*-T₄ (200 a 500 µg/dia) nos primeiros anos de vida (PENFOLD; SIMPSON, 1975). Nota-se que, mesmo com doses altas de *l*-T₄, a concentração média de T₃ plasmática mantém-se dentro do intervalo normal, apesar dos níveis suprafisiológicos de T₄ nos primeiros meses de vida.

O diagnóstico etiológico do HC, após a suspensão da medicação por no mínimo quatro semanas, deve ser realizado entre dois e três anos, idade em que a suspensão da *l*-T₄ terá menor risco de dano cerebral. Neste momento, devem ser realizados exame clínico, dosagem de TSH e T₄ total e/ou T₄ livre, cintilografia (¹²³I é o isótopo de escolha) e ultra-sonografia de tireóide. Se a T₄ estiver baixa e o TSH elevado, o diagnóstico de HC permanente é feito e o tratamento deve ser reiniciado. Se os resultados forem inconclusivos, a criança deverá ser cuidadosamente acompanhada e as dosagens séricas deverão ser repetidas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 1993; GRÜTERS *et al.*, 1994). Outros exames que podem ser feitos, na dependência da suspeita etiológica, são dosagem da tireoglobulina (TG) sérica, teste do perclorato, teste com TSH recombinante humano (TSHhr) e teste auditivo (WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

No acompanhamento em longo prazo do paciente com HC, deve-se avaliar o desenvolvimento pômbero-estatural, sendo que o crescimento é normal quando o tratamento é adequado. A radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea é um bom parâmetro para verificar se o tratamento tem sido adequado, visto que a idade óssea em crianças com HC é atrasada inicialmente, mas se normaliza com o tratamento entre um e dois anos de idade (FISHER, 1991; HEYERDAHL; KASE; STAKE, 1994). Crianças com agenesia de tireóide normalizam a idade óssea mais tarde do que aquelas com tireóide ectópica e meninos com idade óssea atrasada

ao nascimento terão idade óssea mais atrasada entre três e quatro anos de vida (HEYERDAHL; KASE; STAKE, 1994).

3.4 METABOLISMO ÓSSEO, DO CÁLCIO, FÓSFORO E VITAMINA D

Existem dois tipos principais de osso: o trabecular (esponjoso) e o cortical (compacto). Osso cortical corresponde a 80% do esqueleto e é a forma mais abundante na diáfise dos ossos longos. Osso trabecular é encontrado nas vértebras, metáfises dos ossos longos e na maioria dos ossos chatos. Sua área e atividade metabólica são maiores que as do osso cortical e, por isso, alterações na massa óssea podem ser detectadas mais precocemente no osso trabecular (GLASTRE *et al.*, 1990; KREIPE, 1992; HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; VAN DER SLUIS, 2002).

O esqueleto é um órgão altamente especializado e dinâmico, que se regenera continuamente. O tecido ósseo é formado por células (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos), matriz mineralizada e matriz orgânica (proteínas colágenas e não-colágenas).

Os osteoblastos derivam de células-tronco estromais e osteoclastos, de células-tronco da medula óssea. O crescimento e a diferenciação destas células dependem de fatores de crescimento e citocinas produzidos por elas próprias e na medula óssea (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a).

Osteoblastos sintetizam e secretam proteínas que constituem a matriz óssea e mineralizam-na com cristais de hidroxiapatita, processo dependente de níveis normais de cálcio e fósforo nos fluidos extracelulares. O principal produto destas células é o colágeno do tipo 1, mas elas também sintetizam osteocalcina (OC) e osteonectina, que correspondem a 40 a 50% das proteínas não-colágenas do osso. A fosfatase alcalina específica do osso (FAL-O) é uma enzima produzida somente pelos osteoblastos, que se localiza em sua membrana e é essencial para mineralização óssea (MANOLAGAS, 2000; HEATH, D.A.; SHAW, 2001a).

Ratos com deficiência de OC, também chamada proteína-GLA do osso (BGP), têm maior massa óssea e osso de melhor qualidade, sugerindo que a função da OC limita-se à formação óssea, sem comprometer sua mineralização

(DUCY *et al.*⁹, citado por MANOLAGAS, 2000). Por outro lado, ratos com deficiência de osteonectina têm menor número de osteoclastos e osteoblastos, menor taxa de remodelação óssea e osteopenia grave, sugerindo que esta proteína é importante para o desenvolvimento e a sobrevivência destas células (DELANY *et al.*¹⁰, citado por MANOLAGAS, 2000).

Osteócitos são as células mais abundantes no tecido ósseo. Originam-se de osteoblastos que mineralizaram a matriz óssea e foram incorporados a ela.

Osteoclastos, por sua vez, são células multinucleadas, ricas em lisossomos e mitocôndrias, que produzem substâncias que promovem a reabsorção óssea.

A osteoblastogênese pode ser iniciada por proteínas morfogenéticas do osso (BMP), que estimulam a transcrição do gene codificador do fator de transcrição osteoblasto-específico (Osf2). Fator de crescimento tumoral β (TGF β), fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), fatores de crescimento insulina-símile (IGF) e fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) também podem estimular a diferenciação dos osteoblastos. Estas células também produzem proteínas ligadoras dos fatores de crescimento insulina-símile (IGFBP), entre as quais a IGFBP-4, que bloqueia a ação dos IGF, e a IGFBP-5, que promove a ação dos IGF sobre os osteoblastos (MANOLAGAS, 2000).

Interleucina-1 (IL-1), IL-3, IL-6, IL-11, oncostatina, fator estimulador de colônias de macrófagos e fator de necrose tumoral (FNT) estimulam o desenvolvimento de osteoclastos, enquanto que IL-4, IL-10, IL-18 e interferon gama (IF γ) inibem-no. No entanto, a IL-6 também pode estimular a osteoblastogênese e o TGF β , a reabsorção óssea, demonstrando que um mesmo fator pode desempenhar dois papéis no metabolismo ósseo (MANOLAGAS, 2000).

A formação e a reabsorção óssea são processos acoplados e inter-relacionados. Os precursores dos osteoclastos exibem em sua membrana o receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK). O RANK-*ligand* (RANKL) é uma proteína transmembrana produzida pelos osteoblastos, que ao se ligar ao RANK, transmite um sinal que induz a diferenciação dos osteoclastos, potencializando a reabsorção

⁹ DUCY, P. *et al.* Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. **Nature**, London, v. 382, n. 6590, p. 448-452, Aug. 1st 1996.

¹⁰ DELANY, A. *et al.* Osteonectin-null mice develop severe osteopenia. **Bone**, Oxford, v. 23, p. S199, 1998. Abstract.

óssea. A osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel também secretado pelos osteoblastos, liga-se ao RANKL, impedindo assim a ligação do RANK, o que impede a osteoclastogênese (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a).

Os principais hormônios que atuam no metabolismo do cálcio e do fósforo são o paratormônio (PTH) e a 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃], que são estimuladores potentes da formação de osteoclastos, aumentam a expressão do RANKL e estimulam a síntese de IL-6 e IL-11 pelos osteoblastos. Regulam a reabsorção de cálcio no intestino e sua excreção pelos rins (MANOLAGAS, 2000).

O PTH foi identificado em 1961 pelo grupo de COOP¹¹ (citado por AZRIA, 1989). O maior estímulo para sua liberação pelas paratireóides é a hipocalcemia, sendo sua principal função manter os níveis séricos de cálcio. Nos túbulos renais, aumenta a reabsorção de cálcio e inibe a de fósforo, sendo a última mais intensa em crianças, que apresentam níveis plasmáticos de fósforo mais altos, provavelmente devido à maior demanda para a mineralização óssea e para o crescimento. Nos rins, também aumenta a síntese de 1,25(OH)₂D₃. No osso, o PTH estimula a reabsorção de cálcio e fósforo, ativando os osteoclastos. Estas células não possuem receptores de PTH em sua membrana e este hormônio estimula a reabsorção óssea, ao aumentar os níveis locais de RANK e diminuir os de OPG. Indiretamente, o PTH também aumenta a formação óssea, provavelmente estimulando a síntese de IGF-1 e outros fatores de crescimento pelos osteoblastos (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2003).

O peptídeo relacionado ao PTH (PTHrp) é produzido por células do cérebro, pâncreas, coração, pulmão, tecido mamário, músculo liso, células endoteliais e placenta. Liga-se ao mesmo receptor que o PTH e produz efeitos indistinguíveis deste, mas parece ter pouca influência na homeostase do cálcio em adultos, estando associado à hipercalemia das neoplasias malignas (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2003).

A vitamina D (calciferol) é produzida pela pele através do estímulo de raios ultravioleta da luz solar sobre a 7-deidrocolesterol e também está presente nos alimentos. O calciferol é pouco ativo e é transformado no fígado em calcidiol ou 25-hidroxi-vitamina D₃ (25-OH-D₃), que também tem pouca ação biológica. A

¹¹ COOP, D. H. *et al.* Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood calcium. **Proc Canad Fed Biol Soc**, Montreal, v. 4, p. 17, 1961.

25-OH-D₃ é metabolizada no rim, pela ação da 1-alfa-hidroxilase, à 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), a forma ativa da vitamina D, e à 24,25-dihidroxi-vitamina D₃ [24,25(OH)₂D₃], biologicamente inerte. A 1,25(OH)₂D₃ age nas células do intestino, facilitando a absorção do cálcio. Regula as concentrações de cálcio e fósforo no tecido ósseo, permitindo mineralização adequada da matriz. Age, ainda, diretamente sobre os osteoblastos, estimulando a síntese de OC e FAL-O e diminuindo a de colágeno do tipo 1 (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2003).

Um terceiro hormônio com papel na regulação do metabolismo ósseo é a calcitonina (CT), que inibe o desenvolvimento e a ação dos osteoclastos e induz sua apoptose (MANOLAGAS, 2000; HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2003). A primeira referência à possível existência da CT foi feita por BABER¹² (citado por AZRIA, 1989) em 1876. Em 1932, NONIDEZ¹³ (citado por AZRIA, 1989) relatou a existência de um segundo fator regulador do cálcio, além do PTH. A descoberta da CT foi confirmada apenas em 1963 na Inglaterra (KUMAR; FOSTER; MACINTYRE¹⁴, citado por AZRIA, 1989) e, no ano seguinte, HIRSCH e colaboradores¹⁵ (citado por AZRIA, 1989) demonstraram que esta substância era produzida pela tireóide e não pelas paratireóides. Ainda em 1964, foi confirmada a secreção da CT pela tireóide do cão e sua possível secreção pelas células parafoliculares (FOSTER *et al.*¹⁶; PEARSE¹⁷, citados por AZRIA, 1989). Finalmente, em 1968, extraiu-se a CT de um homem com carcinoma medular de tireóide, identificando-se este hormônio no ser humano (NEHER *et al.*¹⁸, citado por AZRIA, 1989).

A CT diminui o nível circulante de cálcio, mas, nos seres humanos, causa hipocalcemia apenas em situações de *turnover* ósseo aumentado (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2003). Além disso,

¹² BABER, E. C. Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of dog. **Proc R Soc Lond**, London, v. 24, p. 240-241, 1876.

¹³ NONIDEZ, J. F. The origin of the 'parafollicular' cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. **Am J Anat**, Hoboken, v. 49, p. 479-505, 1932.

¹⁴ KUMAR, M. A.; FOSTER, G. V.; MACINTYRE, I. Further evidence for calcitonin: a rapidly-acting hormone which lowers plasma calcium. **Lancet**, London, v. 2, p. 480-482, 1963.

¹⁵ HIRSCH, P. F. *et al.* Thyrocalcitonin hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. **Science**, Washington D. C., v. 146, p. 412-413, 1964.

¹⁶ FOSTER, G. V. *et al.* Thyroid origin of calcitonin. **Nature**, London, v. 202, p. 1303-1305, 1964.

¹⁷ PEARSE, A. G. E. The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. **Proc R Soc Lond (Biol)**, London, v. 164, p. 478-487, 1966.

¹⁸ NEHER, R. *et al.* Human calcitonin. **Nature**, London, v. 220, p. 984-986, 1968.

HURLEY *et al.* (1987) não encontraram aumento da perda óssea nos pacientes tireoidectomizados nem aumento da massa óssea naqueles com carcinoma medular de tireóide, concluindo que a CT não parece ter grande importância no metabolismo ósseo e na homeostase do cálcio em adultos.

Em 2002, um estudo experimental com ratos com deleção do gene da CT teve resultados surpreendentes, ao revelar que estes animais apresentavam volume de osso trabecular bem maior que o do grupo-controle, provavelmente como consequência à maior taxa de formação óssea. Com este resultado, os autores fizeram a hipótese de que a CT pode ter também um papel modulatório nos osteoblastos, inibindo sua atividade. Este estudo leva a crer que a deficiência de CT não tem efeito limitante na aquisição de massa óssea (HOFF *et al.*, 2002).

Estrogênios, androgênios, glicocorticóides, hormônio do crescimento (GH) e HT também têm efeito regulador no desenvolvimento de osteoclastos e osteoblastos, controlando a produção e/ou a ação de várias citocinas.

3.4.1 Pico de Massa Óssea

A mineralização óssea tem início na vida fetal. O ritmo de aumento da massa óssea é alto durante os três primeiros anos de vida pós-natal. Após, o aumento da massa óssea mantém-se numa velocidade linear até o início da puberdade, quando o ritmo eleva-se novamente, chegando ao máximo nos estádios III e IV de TANNER (1962). Após o término da puberdade, o ganho anual de DMO reduz-se progressivamente até os 21-25 anos de idade, quando é atingido o pico de massa óssea, ou seja, o maior valor de massa óssea obtido durante o crescimento. Do aumento total da DMO, 50% ocorre nos primeiros meses de vida até o início da puberdade, 30% durante a puberdade e 20% durante a adolescência tardia e início da vida adulta. Após, a DMO mantém-se constante até a quarta ou quinta década de vida, quando se inicia a perda fisiológica gradual, que é mais intensa, mas não exclusiva, no sexo feminino (CARRASCOSA *et al.*, 1996; VARGAS *et al.*, 2003).

A idade em que este pico é atingido ainda é motivo de controvérsia, mas certamente a maior parte da massa óssea é adquirida até o final da puberdade. GLASTRE *et al.* (1990) demonstraram que o valor médio da DMO quando a puberdade termina é aproximadamente 14% mais baixo do que nos adultos jovens.

Estes autores, assim como CARRASCOSA *et al.* (1996) e FONSECA *et al.* (2001), não encontraram diferença entre os sexos, com a exceção de que o aumento da DMO no sexo feminino era mais precoce, provavelmente relacionado ao início mais precoce da puberdade neste sexo. Entretanto, quando a DMO foi comparada de acordo com os estádios puberais de TANNER (1962), esta diferença não foi observada. O mesmo foi observado por BRANDÃO (1999) ao estudar 416 crianças e adolescentes brasileiros de 10 a 18 anos de idade. Por sua vez, BOOT e colaboradores (1997) encontraram uma correlação significativa entre os estádios de TANNER (1962) e a DMO da coluna lombar, mas não com a DMO corporal total; também afirmaram que quanto menor a idade da menarca, maior a DMO, mostrando o papel dos estrogênios na aquisição da massa óssea.

Os valores de DMO são similares em adultos jovens (21 anos) de ambos os sexos, apesar da diferença de estatura, uma vez que esta não é um determinante da massa óssea em adultos (BONJOUR *et al.*, 1991), enquanto que o CMO é maior nos homens quando a estatura final é atingida (CARRASCOSA *et al.*, 1996).

O peso correlaciona-se positivamente à massa óssea da coluna vertebral e do fêmur e adultos obesos tendem a ter valores mais altos de DMO que os magros, provavelmente devido à maior produção periférica de estrogênios no tecido adiposo e pela maior tração dos músculos sobre os ossos (FROST, 1997; KISS, 2002). Conforme BRANDÃO (1999), há forte correlação entre a medida da massa óssea e o peso corporal, mais importante do que com a estatura ou com o índice de massa corporal (IMC), concluindo que peso e estágio puberal parecem ser os parâmetros mais adequados para se relacionar aos valores de DMO. Entretanto, FROST (1997) esclarece que a associação entre maior peso e maior massa óssea só é observada enquanto o indivíduo obeso realiza atividades físicas que aumentam a força muscular sobre o tecido ósseo e, caso o obeso seja sedentário, como geralmente ocorre, a tração muscular sobre o osso diminui, assim como a massa óssea.

Segundo BONJOUR *et al.* (1991) e MATKOVIC *et al.* (1994), o pico de massa óssea é atingido em diferentes idades nas diversas regiões do esqueleto, ocorrendo mais precocemente na porção proximal do fêmur e no osso trabecular das vértebras, sítios com maior risco de fraturas na menopausa.

A aquisição do pico ideal de massa óssea resulta da interação de fatores genéticos, étnicos, hormonais, nutricionais e do estilo de vida (tabagismo, alcoolismo, uso de medicamentos e prática de atividade física).

Estudos em gêmeos e em famílias com história de osteoporose sugerem que os fatores genéticos são responsáveis por mais de 80% da variação da DMO em adultos jovens e, fatores externos, por 20 a 25% (JOHNSTON JR. *et al.*, 1992; SAGGESE; BARONCELLI; BERTELLONI, 2001; HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; CAMPOS *et al.*, 2003). Vários genes são responsáveis pela determinação da massa óssea, como o gene do receptor da vitamina D, do colágeno do tipo 1, do IGF-1, da IL-6 e da proteína 5 relacionada ao receptor de lipoproteínas de baixa densidade. O polimorfismo destes genes pode influenciar a massa óssea (BACHRACH, 2001; DAVIES; EVANS; GREGORY, 2005).

Diferença racial na DMO também já foi descrita, de modo que os negros têm DMO maior que os brancos e asiáticos e hispânicos têm DMO semelhante ou menor que a dos brancos (GILSANZ *et al.*, 1998; BACHRACH *et al.*, 1999).

A presença de osteopenia em indivíduos com atraso do desenvolvimento puberal, tanto constitucional como no hipogonadismo hipogonadotrófico, demonstra a importância dos hormônios sexuais na aquisição da massa óssea, sendo que os estrogênios parecem ser os esteróides mais envolvidos na maturação e na mineralização esquelética, principalmente do osso trabecular (SLEMENDA *et al.*, 1994; SOYKA; FAIRFIELD; KLIBANSKI, 2000). Os níveis de GH e IGF-1 também aumentam drasticamente durante a puberdade e parecem afetar positivamente a remodelação óssea, estimulando a atividade osteoblástica, a síntese de colágeno e da matriz óssea e o crescimento longitudinal do osso, sendo que já foi demonstrado que o tratamento de crianças com deficiência de GH com somatropina recombinante humana melhorou a DMO e aumentou os níveis de marcadores da formação óssea (SAGGESE *et al.*, 1993) e adultos com deficiência de GH não tratados na puberdade tinham massa óssea reduzida se comparados aos adultos tratados (HYER *et al.*, 1992).

A ingestão de cálcio, que é o mineral mais abundante no osso humano, também está relacionada à DMO. Gary M. CHAN (1991) e RUIZ, MANDEL e

GARABEDIAN¹⁹ (citado por SOYKA; FAIRFIELD; KLIBANSKI, 2000) relataram que a ingestão de cálcio era o determinante mais significativo da densidade vertebral e a maioria das crianças com DMO baixa no colo do fêmur e nas vértebras tinha dieta insuficiente em cálcio.

As quantidades recomendadas, por faixa etária, para ingestão diária de cálcio, fósforo, magnésio e vitamina D podem ser vistas no quadro 3. Estima-se que apenas 25% dos meninos e 10% das meninas de nove a dezessete anos de idade ingerem a quantidade recomendada de cálcio (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001). Leite e seus derivados contêm a maior proporção de cálcio biodisponível, embora outras fontes também possam ser utilizadas. Uma adequada exposição solar é necessária para a produção de vitamina D, que é importante para melhorar a absorção de cálcio, lembrando que a baixa exposição a luz solar durante parte do ano pode levar a hipovitaminose D. Assim sendo, nos meses de inverno a síntese de calciferol é menor, levando a níveis séricos mais baixos. O mesmo ocorre em grandes cidades, onde poluentes atmosféricos podem bloquear os raios ultravioleta do sol, necessários para transformar na pele a 7-deidrocolesterol em colecalciferol (HEATH, D A; SHAW, 2001b).

QUADRO 3 – RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS DIÁRIAS DE CÁLCIO, FÓSFORO, MAGNÉSIO E VITAMINA D

IDADE	CÁLCIO (mg/dia)	FÓSFORO (mg/dia)	MAGNÉSIO (mg/dia)	VITAMINA D ⁽¹⁾ (U/dia)
0-6 meses	210	100	30	200
7-12 meses	270	275	75	200
1-3 anos	500	460	80	200
4-8 anos	800	500	130	200
9-13 anos	1300	1250	240	200
14-18 anos	1300	1250	410 (M), 360 (F)	200
19-30 anos	1000	700	400 (M), 310 (F)	200
31-50 anos	1000	700	420 (M), 320 (F)	200
51-70 anos	1200	700	420 (M), 320 (F)	400
> 70 anos	1200	700	420 (M), 320 (F)	600
Gestantes e lactantes				
< 18 anos	1300	1250	360-400	200
19-30 anos	1000	700	310-350	200
31-50 anos	1000	700	320-360	200

FONTE: INSTITUTE OF MEDICINE; THE FOOD AND NUTRITION BOARD. **Dietary references intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.** Washington D.C.: National Academies Press, 1997. 448 p.

(1) Como colecalciferol.

¹⁹ RUIZ, J. C.; MANDEL, C.; GARABEDIAN, M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. **J Bone Miner Res**, Durham, v. 10, n. 5, p. 675-682, May 1995.

JOHNSTON JR. *et al.* (1992) realizaram um estudo duplo-cego placebo-controlado com o objetivo de verificar o efeito da suplementação com cálcio (1000 mg de citrato de cálcio por dia) em gêmeos idênticos (idade de 10 ± 2 anos). Encontraram um efeito positivo, obtendo um aumento de 2 a 5% da DMO em todo o esqueleto, principalmente em crianças pré-púberes que utilizaram o suplemento em relação ao controle (irmão gêmeo) que recebeu o placebo. Outro estudo com meninas de $7,93 \pm 0,04$ anos com alimentos enriquecidos com cálcio (cerca de 1750 mg/dia) mostrou efeitos mais proeminentes no esqueleto apendicular (BONJOUR *et al.*, 1997). Desta forma, recomenda-se suplementação com cálcio para crianças e adolescentes com três ou mais fraturas ao ano ou medida da DMO mensurada pela absorciometria por raios X de dupla energia (DXA) inferior a -2,0 desvios-padrão (DP) ou para aquelas que não consomem ou não podem consumir quantidades adequadas de cálcio através da dieta (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1999; TORTOLANI; MCCARTHY; SPONSELLER, 2002).

Um estudo foi recentemente realizado com 143 meninos de 16 a 18 anos, que receberam suplemento de carbonato de cálcio (1000 mg de cálcio elementar/dia) ou placebo durante treze meses (PRENTICE *et al.*, 2005). O conteúdo mineral do corpo inteiro, da coluna lombar e do terço superior do fêmur, assim como a massa magra e a estatura final foram maiores naqueles que receberam o suplemento em relação aos que receberam placebo. Sugeriu-se que o aumento do CMO foi decorrente do aumento da estatura, concluindo que a suplementação de cálcio em adolescentes seria benéfica para o crescimento estatural, por mecanismos ainda incertos (PRENTICE *et al.*, 2005). Já o estudo realizado pelo mesmo grupo em meninas de 16 a 18 anos mostrou aumento do CMO, sem grandes efeitos na estatura (STEAR *et al.*, 2003). Assim sendo, os efeitos da suplementação de cálcio no crescimento ainda são controversos e outros estudos mostraram que a suplementação de cálcio não teria efeito na aquisição de estatura (JOHNSTON JR. *et al.*, 1992; LEE *et al.*, 1995; MOLGAARD; THOMSEN; MICHAELSEN, 2004).

Dieta rica em proteínas, cafeína, fósforo e sódio podem afetar adversamente o balanço do cálcio, mas seus efeitos parecem não ser importantes em pessoas com ingestão adequada de cálcio (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001).

Atividade física regular traz vários benefícios para a saúde de pessoas de todas as idades. Durante a atividade física, especialmente quando realizada com carga, a contração muscular gera deformação do osso, que é interpretada como um estímulo à formação óssea. Apesar do osso responder tanto ao aumento como à redução da carga mecânica, é mais fácil perder massa óssea pela inatividade do que a ganhar pelo aumento da carga. Deve ser realizada pelo menos três vezes por semana, em dias alternados, por no mínimo trinta minutos, lembrando que o exercício excessivo pode levar ao atraso puberal e à amenorréia e, conseqüentemente, à redução da DMO (SOYKA; FAIRFIELD; KLIBANSKI, 2000; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001; PINTO NETO *et al.*, 2002; DAVIES; EVANS; GREGORY, 2005).

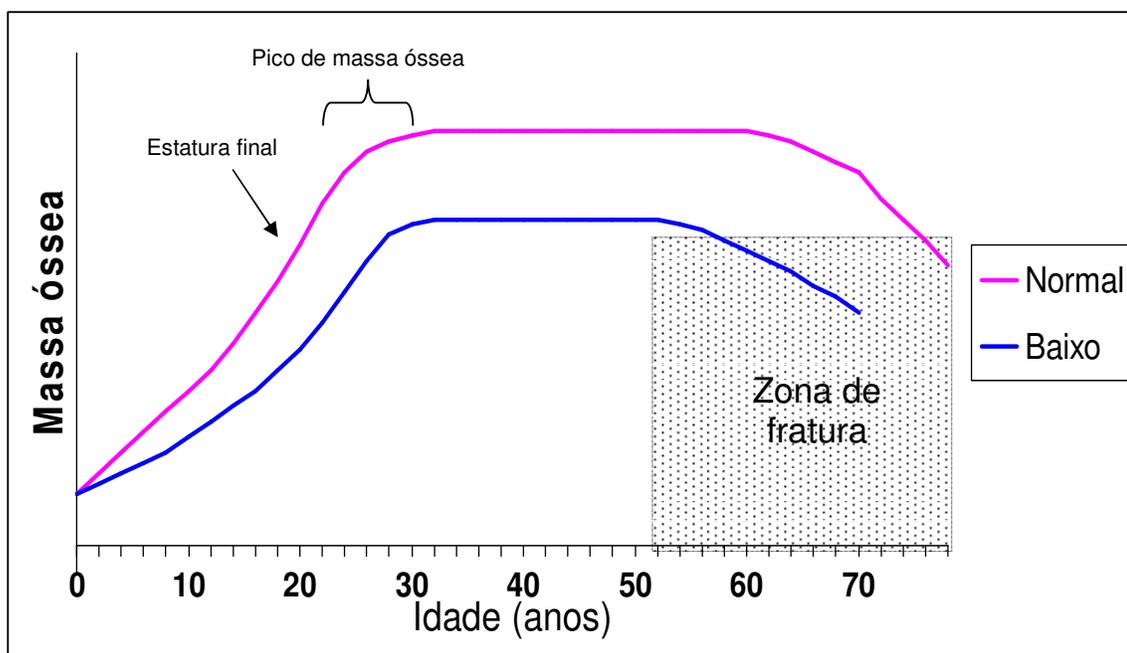
Um estudo recente mostrou que a atividade física estimula o aumento da massa óssea, mas deve ser associada a uma dieta rica em cálcio para ser completamente efetiva (COURTEIX *et al.*, 2005). Os autores dividiram 113 meninas pré-púberes em quatro grupos: exercício/cálcio (n= 12), exercício/placebo (n= 42), sedentário/cálcio (n= 10) e sedentário/placebo (n= 21). A suplementação diária de cálcio era feita com dois derivados do leite enriquecidos com 800 mg de fosfato de cálcio e o grupo não-sedentário praticava $7,2 \pm 4,0$ horas de exercícios por semana, enquanto que o grupo sedentário praticava exercícios por apenas $1,2 \pm 0,8$ horas por semana. Após doze meses, a DMO determinada por DXA era significativamente maior no grupo exercício/cálcio do que em qualquer outro grupo, com aumento de 6,3% ($p < 0,05$) na DMO de corpo total, 11% ($p < 0,05$) na coluna lombar e 8,2% ($p < 0,02$) no colo do fêmur, em relação ao exame inicial. Desta forma, concluiu-se que a suplementação de cálcio aumentaria o efeito da atividade física sobre a aquisição de massa óssea e que apenas a suplementação, sem atividade física, não seria capaz de aumentar a DMO no período pré-pubertário (COURTEIX *et al.*, 2005).

Entre os fatores de risco para um menor pico de massa óssea, incluem-se sexo feminino, puberdade tardia, baixa ingestão de nutrientes (cálcio, vitaminas, calorias), baixo peso, tabagismo, consumo excessivo de álcool e pouca atividade física. Brancos, hispânicos e asiáticos também têm menor massa óssea que negros (GILSANZ *et al.*, 1998; BACHRACH *et al.*, 1999). Além disso, a ocorrência de doenças crônicas e, muitas vezes, a medicação utilizada para seu tratamento podem

interferir e agravar diversos desses aspectos (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001; CAMPOS *et al.*, 2003).

A aquisição de um baixo pico de massa óssea parece ser um dos maiores determinantes do risco subsequente de fraturas osteoporóticas, junto à perda óssea relacionada à idade (figura 1) (BONJOUR *et al.*, 1991; MATKOVIC *et al.*, 1994; BOOT *et al.*, 1997; SAGGESE; BARONCELLI; BERTELLONI, 2001; DAVIES; EVANS; GREGORY, 2005). Conhecendo este fato, as crianças devem ser lembradas do antigo conselho: “tome seu leite e vá brincar lá fora” (BISHOP, 1999).

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS MUDANÇAS DA MASSA ÓSSEA COM A IDADE E CONSEQÜÊNCIA DO BAIXO PICO DE MASSA ÓSSEA



FONTE: DAVIES, J. H.; EVANS, B. A. J.; GREGORY, J. W. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child*, London, v. 90, n. 4, p. 373-378, Apr. 2005. (adaptada pela autora)

3.4.2 Diagnóstico das Alterações do Metabolismo Ósseo

Para identificar os pacientes com metabolismo ósseo alterado, é fundamental uma investigação minuciosa de seus fatores de risco.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como normalidade, em mulheres após a menopausa, a DMO obtida pela DXA entre zero e $\pm 1,0$ DP em relação aos valores médios observados em adultos jovens (20 a 30 anos) saudáveis e do mesmo sexo (score-T). Osteopenia é definida como DMO entre -1,0 e -2,5 DP

e osteoporose, como DMO abaixo de -2,5 DP (quadro 4) (WHO STUDY GROUP²⁰, citado por CHAN; BISHOP, 2002 e por TORTOLANI; MCCARTHY; SPONSELLER, 2002).

QUADRO 4 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA OSTEOPOROSE EM MULHERES APÓS A MENOPAUSA (DXA)

ESCORE-T	DESCRIÇÃO
Acima do -1,0 DP	Osso normal
Entre -1,0 e -2,5 DP	Osteopenia
Abaixo do -2,5 DP	Osteoporose
Abaixo do -2,5 DP e fraturas	Osteoporose grave

FONTE: WHO STUDY GROUP. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. **WHO Tech Rep Ser**, Geneva, v. 843, n. 3, p. 1-129, 1994.

O termo osteoporose não é apropriado para ser usado na infância e na adolescência, pois o pico de massa óssea ainda não foi atingido (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001; CHAN; BISHOP, 2002; VARGAS *et al.*, 2003; HORLICK *et al.*, 2004; CANHÃO; FONSECA; QUEIROZ, 2004). Utiliza-se o termo "densidade óssea abaixo do esperado para a idade cronológica" quando o escore-Z estiver abaixo do -2,0 DP, sendo um erro comum utilizar o escore-T para definir o estado mineral ósseo durante a fase de crescimento, comparando crianças e adolescentes a adultos de 20 a 30 anos de idade. Nesta fase, os valores devem ser ajustados, considerando-se o número de desvios-padrão abaixo da média para mesmo sexo e idade (escore-Z) (LAZARETTI-CASTRO, 2004; INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY, 2005).

3.4.2.1 Métodos de densitometria óssea

Densitometria óssea é um método não-invasivo de avaliar a massa óssea, que se baseia na propriedade física do osso de absorver fótons. Vários métodos já foram desenvolvidos, incluindo: absorciometria por emissão simples de fótons (SPA – *single photon absorptiometry*), emissão simples de raios X (SXA – *single X-ray absorptiometry*), dupla emissão de fótons (DPA – *dual photon absorptiometry*), dupla emissão de raios X (DXA – *dual-energy X-ray absorptiometry*), tomografia

²⁰ WHO STUDY GROUP. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. **WHO Tech Rep Ser**, Geneva, v. 843, n. 3, p. 1-129, 1994.

computadorizada quantitativa (QCT – *quantitative computed tomography*), tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT – *peripheral quantitative computed tomography*), ultra-sonografia quantitativa (QUS – *quantitative ultrasound*), ressonância magnética quantitativa (QMR – *quantitative magnetic resonance*) e raio X digital (DXR – *digital X-ray radiogrammetry*).

Com exceção da ultra-sonografia, que mede a velocidade de propagação e atenuação do ultra-som no osso, todos os métodos utilizam radiação ionizante. Uma fonte de radionuclídeos ou um tubo de raios X são usados para gerar um feixe de radiação que é absorvido parcialmente pelo tecido ósseo. Um sistema detector avalia a quantidade de radiação absorvida e os dados coletados são computadorizados e comparados a padrões internacionais obtidos de uma população com DMO normal (GOWIN; FELSEMBERG, 1996).

CMO é a quantidade de mineral presente na extensão de osso avaliada. Por convenção, usa-se o grama (g) como unidade para o CMO aferido pela DXA. Para SPA, SXA e DPA, utiliza-se grama por centímetro (g/cm) (GOWIN; FELSEMBERG, 1996).

Densidade é a relação entre peso e volume de um material e sua unidade de medida é o grama por centímetro cúbico (g/cm^3). No entanto, a DMO mensurada por DXA, SPA, SXA ou DPA é a relação entre a quantidade de minerais presente na área projetada de osso, ou seja, é a avaliação bidimensional de uma variável tridimensional, empregando grama por centímetro quadrado (g/cm^2) como unidade. A QCT avalia a densidade com a verdadeira medida de volume em miligramas por centímetro cúbico (mg/cm^3), mas não é freqüentemente indicada em crianças e mulheres em idade fértil, pois emprega altas doses de radiação (maior que 1000 mRem) (KREIPE, 1992; GOWIN; FELSEMBERG, 1996; CHAN; BISHOP, 2002).

Precisão e acurácia são dois parâmetros importantes na escolha do método de osteodensitometria. Precisão ou reprodutibilidade é definida como um coeficiente de variação expresso em porcentagem e é a razão do desvio-padrão sobre o valor médio de avaliações repetidas. Acurácia corresponde ao desvio do valor real do objeto avaliado como referência (SLOSMAN; RIZZOLI; BONJOUR, 1995).

O quadro 5 traz uma comparação entre as técnicas de densitometria óssea.

QUADRO 5 – QUADRO COMPARATIVO ENTRE OS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA

MÉTODO	MEIO	LOCAL DE AFERIÇÃO	TIPO DE OSSO	PRECISÃO (%)	ACURÁCIA (%)	RADIAÇÃO (mRem/scan)
SPA	Raios γ	Rádio, calcâneo	Integral	1-4	5-8	5-10
SXA	Raios X	Rádio	Integral	1-2	3-5	2
DPA	Raios γ	Coluna lombar, fêmur, rádio, calcâneo e corpo total	Integral	2-5	4-8	5-10
DXA	Raios X	Coluna lombar, fêmur, rádio, calcâneo e corpo total	Integral	< 2	4-6	2-4
QCT	Raios X	Coluna lombar	Trabecular, cortical	1-2	5-15	3
pQCT	Raios X	Rádio, tíbia	Trabecular, cortical	0,3-2	5-8	1
QUS	Ultra-som	Calcâneo, patela, tíbia, falanges	Trabecular, cortical	0,4-4
QMR	Ressonância magnética	Calcâneo, rádio, fêmur, tíbia	Trabecular, cortical	?
DXR	Raios X	Segundo metacarpiano	Cortical

FONTES: SLOSMAN, D. O.; RIZZOLI, R.; BONJOUR, J. P. Bone absorptiometry: a critical appraisal of various methods. **Acta Paediatr Suppl**, Stockholm, v. v. 411, n. p. 9-11, Sept. 1995.
GOWIN, W.; FELSEBERG, D. Methods in osteodensitometry. In: SCHÖNAU, E. **Paediatric Osteology**. Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 73-81.

LEGENDA: (...) dado não disponível; (?) dado desconhecido

Entre as várias técnicas desenvolvidas, a DXA é o método mais adequado para avaliação da massa óssea em crianças, pois é rápido, de grande precisão e utiliza quantidade baixa de radiação (SLOSMAN; RIZZOLI; BONJOUR, 1995; CARRASCOSA *et al.*, 1996; HORLICK *et al.*, 2004; CANHÃO; FONSECA; QUEIROZ, 2004). Baseia-se na atenuação sofrida pelos raios X ao atravessar tecidos do corpo, de forma que os dois tipos de energia padronizados nestes raios possibilitam diferenciar os vários tecidos corporais, dividindo o organismo em conteúdo mineral, massa gorda e massa magra (isenta de gordura) (LAZARETTI-CASTRO, 2004).

No componente ósseo, determina o CMO numa determinada projeção do osso em gramas. Dividindo-se o CMO pela área, obtém-se a DMO em g/cm^2 , ou seja uma densidade de área, não volumétrica. Este é um dos problemas na interpretação da DMO avaliada pela DXA na faixa etária pediátrica, pois a geometria e o tamanho do osso durante o crescimento e o desenvolvimento variam consideravelmente. Uma

vez que a área não aumenta na mesma proporção que o volume do osso, a DMO verdadeira é superestimada em ossos grandes e subestimada em ossos pequenos (KRÖGER, 1996; CHAN; BISHOP, 2002; CAMPOS *et al.*, 2003; LAZARETTI-CASTRO, 2004). Por isso, a avaliação do CMO e da DMO de corpo total pela DXA foi validada e considerada a melhor forma de analisar o estado mineral ósseo durante o crescimento e a maturação sexual (ELLIS *et al.*, 1994; MOLGAARD *et al.*, 1997; KOO; MASSOM; WALTERS²¹, citado por TORTOLANI; MCCARTHY; SPONSELLER, 2002).

Outra dificuldade na análise da DMO pela DXA é estabelecer um padrão de normalidade adequado, pois variáveis como estatura, peso e estágio puberal devem ser considerados, além da idade cronológica e do sexo da criança ou adolescente. HORLICK e colaboradores (2004) realizaram um estudo com o objetivo de desenvolver um método dividido em etapas que pudesse separar a influência dos fatores que conhecidamente interferem na interpretação da massa óssea em crianças. Encontraram que sexo, etnia, peso, estatura e área óssea justificariam 89 a 99% da variação encontrada na medida da DMO e do CMO nesta faixa etária e que o estágio puberal teria pouca influência, decidindo por não o incluir no modelo final. Esses autores também ressaltaram que o diagnóstico do paciente também deve ser considerado no momento da interpretação. Já BRANDÃO (1999), conforme citado anteriormente, considerou o estadiamento puberal como um parâmetro importante ao analisar a DMO de adolescentes brasileiros.

Deve-se ressaltar ainda que, ao avaliar crianças e adolescentes pela DXA é feita uma comparação a uma população de referência e, uma vez que a maioria dos *softwares* utiliza uma população específica quanto aos critérios raciais e étnicos, isto prejudica a interpretação dos resultados em crianças brasileiras, que apresentam grande miscigenação racial (BRANDÃO, 1999). Além disso, os resultados não consideram o estadiamento puberal, apenas a idade cronológica.

Deste modo, a interpretação da DMO em crianças e adolescentes parece ser um desafio, mas segundo LAZARETTI-CASTRO (2004), conhecendo-se as limitações técnicas do método e utilizando padrões que contemplem as principais

²¹ KOO, W. W.; MASSOM, L. R.; WALTERS, J. Validation of accuracy and precision of dual-energy X-ray absorptiometry for infants. **J Bone Miner Res**, Durham, v. 10, n. 7, p. 1111-1115, July 1995.

variáveis para cada paciente, a DMO terá grande utilidade na clínica pediátrica, tanto para avaliação do risco de fraturas atual e futuro como para um planejamento terapêutico adequado em pacientes com maior risco para redução da massa óssea.

3.4.2.2 Marcadores da remodelação óssea

Durante o crescimento e o desenvolvimento, o esqueleto é esculpido e adquire forma e tamanho através da remoção de tecido ósseo de um sítio e deposição em outro, processo denominado de modelação óssea. Terminado o crescimento, a regeneração ocorre com a remoção do tecido velho e formação do tecido novo no mesmo local, a que se chama remodelação óssea, processo responsável pela regeneração de todo o esqueleto adulto a cada dez anos (MANOLAGAS, 2000). Em crianças e adolescentes, durante o processo de modelação, a formação óssea excede a reabsorção, resultando no aumento da massa óssea (CARRASCOSA *et al.*, 1996; HEATH, D.A.; SHAW, 2001a).

Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea podem ser divididos em marcadores de formação e de reabsorção e atingem os valores máximos no início da adolescência (estágios II e III de TANNER, 1962), diminuindo após essa fase, apesar do contínuo ganho de estatura e DMO (VAN DER SLUIS *et al.*, 2002; CAMPOS *et al.*, 2003).

Em adultos, a dosagem desses marcadores apresenta muitas limitações e ainda não foi validada. Comparativamente aos adultos, as crianças normais apresentam valores mais altos. A análise destes valores não permite obter nenhuma conclusão sobre a existência ou não de alteração da massa óssea, pois refletem também o crescimento. São mais utilizados para avaliar o tratamento da osteoporose em adultos, permitindo detectar respostas em apenas três meses, enquanto que, com a DXA, isto pode demorar até dois anos (VAN DER SLUIS *et al.*, 2002; CANHÃO; FONSECA; QUEIROZ, 2004).

Até alguns anos atrás, usava-se a dosagem sérica de fosfatase alcalina total (FA) para monitorizar a formação óssea. No entanto, como a FA também está presente em outros tecidos, tem pouca sensibilidade e especificidade, não sendo um marcador confiável (DELMAS, 1990). As proteínas não-colágenas produzidas pelos osteoblastos, ou seja, a OC e a FAL-O, são os marcadores da formação óssea

cl clinicamente mais sensíveis e específicos. A fração de OC recém-sintetizada é liberada na circulação, podendo ser medida por radioimunoensaio, estando diminuída nos pacientes com atividade osteoblástica baixa e aumentada em um terço daqueles com *turnover* ósseo elevado (DELMAS, 1990; MANOLAGAS, 2000; CHAN; BISHOP, 2002; VAN DER SLUIS, 2002; CAMPOS *et al.*, 2003). A OC aumenta também nos pacientes com hipertireoidismo e hiperparatireoidismo, mas sem relação estatisticamente significativa com o nível de T₄. Tem concentrações mais altas nas crianças do que nos adultos, com pico durante o primeiro ano de vida e a puberdade (LUKERT; HIGGINS; STOSKOPF, 1986; DELMAS, 1990).

Os marcadores da reabsorção óssea são geralmente produtos da degradação do colágeno. O N-telopeptídeo *cross-linked* (NTx) e C-telopeptídeo *cross-linked* (CTx) são produtos da degradação do colágeno do tipo 1, sendo medidos por imunoensaio na urina. Piridinolina (PYD) e deoxipiridinolina (DPD) são liberadas durante a reabsorção óssea, metabolizadas e encontradas na urina na forma livre e/ou ligadas a peptídeos. São marcadores da reabsorção óssea mais sensíveis que a hidroxiprolina, o clássico marcador urinário da reabsorção. A fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP) sérica é uma enzima liberada pelos osteoclastos, mas também é derivada de eritrócitos. Seu uso clínico é limitado por ser uma enzima instável no soro, mesmo quando congelada. No momento, os melhores marcadores para caracterizar a reabsorção óssea são a DPD, o NTx e o CTx (HEATH, D.A.; SHAW, 2001a; CHAN; BISHOP, 2002; VAN DER SLUIS, 2002; CAMPOS *et al.*, 2003).

Outro marcador da perda óssea é a calciúria medida em 24 horas, porém é altamente influenciada pela ingestão de cálcio e é tecnicamente difícil de ser fidedigna, pois geralmente as coletas de urina em 24 horas são incompletas, principalmente nas crianças (CHAN; BISHOP, 2002).

3.5 RELAÇÃO ENTRE O METABOLISMO ÓSSEO E A GLÂNDULA TIREÓIDE

Os HT são essenciais para o crescimento e a maturação esquelética das crianças. Hipotireoidismo nos primeiros anos de vida leva ao atraso da maturação óssea e aspecto pontilhado dos centros de ossificação epifisários (LARSEN;

DAVIES, 2003). Em excesso, os HT aumentam o *turnover* ósseo e diminuem a massa óssea (UZZAN *et al.*, 1996).

Diferentes mecanismos de ação dos HT sobre o tecido ósseo já foram propostos e foram recentemente revisados por HARVEY *et al.* (2002) e BASSETT e WILLIAMS (2003). A T₃ influencia a produção de citocinas, fatores de crescimento e marcadores da remodelação óssea e seus receptores nucleares (TR α e TR β) podem ser encontrados em osteoblastos, células estromais da medula óssea e condrócitos da placa de crescimento (RIZZOLI; POSER; BÜRGI, 1986; ROBSON *et al.*, 2000). O TR α expressa-se em níveis cerca de dez vezes maiores que o TR β no tecido ósseo, tendo função predominante no esqueleto (O'SHEA *et al.*, 2003; BASSETT; WILLIAMS, 2003; MURPHY; WILLIAMS, 2004). Na cartilagem de crescimento, a T₃ inibe a proliferação de condrócitos, mas estimula sua diferenciação. Estimula a proliferação, a diferenciação e a apoptose osteoblástica e aumenta a síntese de IL-6, prostaglandinas e RANKL pelos osteoblastos, o que estimula a osteoclastogênese. Deste modo, os osteoclastos só reabsorvem o tecido ósseo em resposta à T₃ na presença de osteoblastos, visto que os osteoclastos provavelmente não expressam TR em seus núcleos (HARVEY *et al.*, 2002; BASSETT; WILLIAMS, 2003). Acrescenta-se que a IL-6, um potente estimulante da osteoclastogênese, foi encontrada em concentrações altas em pacientes com hipertireoidismo (LAKATOS *et al.*, 1997).

Os HT também estimulam a síntese e a secreção de GH pela hipófise, sendo necessários para o efeito do GH e do IGF-1 na maturação esquelética. Efeito direto sobre a produção de IGF-1 foi sugerida por MAREK e colaboradores²² (citado por BIJLSMA *et al.*, 1983) em 1981, que demonstraram que os níveis de IGF-1 aumentavam no excesso de HT e diminuía na sua deficiência, porém se normalizavam quando o eutireoidismo era restabelecido. No entanto, não existem evidências de que os efeitos dos HT sobre o tecido ósseo sejam mediados pelo GH e o tratamento somente com somatropina não recupera o crescimento nas crianças com hipotireoidismo e, mesmo em excesso, os HT não aumentam a estatura final

²² MAREK, J. *et al.* Effect of thyroid function on serum somatomedin activity. **Acta Endocrinol (Copenh)**, v. 96, n. 4, p. 491-497, Apr. 1981.

(GREENBERG; NAJJAR; BLIZZARD²³, citado por MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990).

Classicamente, atribui-se a redução da DMO encontrada no hipertireoidismo aos níveis elevados de HT. A descrição inicial da doença óssea causada pelo hipertireoidismo foi feita em 1891 por VON RECKLINGHAUSEN²⁴ (citado por MEUNIER *et al.*, 1972 e por HARVEY *et al.*, 1991), que relatou a descalcificação óssea numa mulher jovem com tireotoxicose. Em 1976, MUNDY e colaboradores demonstraram que, *in vitro*, os HT poderiam estimular diretamente a reabsorção óssea, mas as concentrações hormonais teriam que estar cem vezes maiores do que as encontradas na tireotoxicose. Por sua vez, OISHI *et al.*²⁵ (citado por UZZAN *et al.*, 1996) demonstraram que, *in vitro*, a T₃ em níveis encontrados na tireotoxicose suprime as células precursoras dos osteoblastos e estimula a atividade dos osteoblastos maduros. Entretanto, recentemente foi proposto um papel direto do TSH na manutenção da massa óssea ao ser demonstrado que ratos com deleção do gene do receptor do TSH (TSHR^{-/-}) apresentavam osteoporose, sugerindo que o TSH regula negativamente a remodelação óssea, inibe a diferenciação dos osteoblastos e a osteoclastogênese por mecanismos distintos (ABE *et al.*, 2003), embora ainda esteja incerto se a perda óssea na tireotoxicose seja resultado do excesso de HT, da deficiência de TSH ou da combinação de ambos.

No hipertireoidismo, há encurtamento das fases da remodelação óssea. A reabsorção óssea está aumentada, com aumento secundário da formação, que parece não ser suficiente para compensar a taxa de reabsorção, levando à perda de massa óssea (MOSEKILDE *et al.*, 1977; HENDRIKS; SMEENK, 1979; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990; BARAN, 1994; LAKATOS, 2003). A porosidade do osso cortical aumenta conforme aumentam as concentrações de HT, fornecendo a aparência “*worm eaten*” devido à perfuração pelos osteoclastos. O volume de osso

²³ GREENBERG, A. H.; NAJJAR, S.; BLIZZARD, R. M. Effects of thyroid hormones on growth differentiation and development. In: GREER, M. A.; SOLOMON, D. H. **Handbook of Physiology**. Washington D. C.: American Physiological Society, 1974, p. 377.

²⁴ VON RECKLINGHAUSEN, F. C. Die Fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: **Festschrift für Rudolf Virchow**. Berlin: George Reimer Verlag, 1891, p. 1-89.

²⁵ OISHI, K. *et al.* Thyroid hormone suppresses the differentiation of osteoprogenitor cells to osteoblasts, but enhances functional activities of mature osteoblasts in cultured rat calvaria cells. **J Cell Physiol**, Bethesda, v. 161, p. 544-552, 1994.

trabecular está diminuído (MEUNIER *et al.*, 1972; MOSEKILDE *et al.*, 1977; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990).

As mudanças no metabolismo ósseo na tireotoxicose são acompanhadas por balanço negativo do cálcio, aumento da calciúria e da excreção fecal de cálcio e, em cerca de 8% dos casos, hipercalcemia. O aumento da calcemia suprime a secreção de PTH pelas paratireóides, o que sugere que o aumento da reabsorção óssea no hipertireoidismo é um efeito direto dos HT sobre o osso e não um efeito do PTH (MOSEKILDE *et al.*, 1977; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990). Em consequência à hipercalcemia e à supressão do PTH, ocorre menor hidroxilação renal da 25-OH-D₃ a 1,25(OH)₂D₃, diminuindo sua concentração, o que prejudica a absorção intestinal de cálcio (BOUILLON; MULS; DE MOOR, 1980; BIJLSMA *et al.*, 1983; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990). A excreção renal de produtos da degradação do colágeno do tipo 1 está aumentada, assim como os níveis de FA e OC, refletindo o aumento das atividades osteoclástica e osteoblástica, respectivamente (MEUNIER *et al.*, 1972; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990; LAKATOS, 2003). As alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo durante o estado tireotóxico parecem decorrer do estímulo direto dos HT sobre a atividade osteoclástica e conseqüente aumento da reabsorção óssea, de forma que quando o eutireoidismo é restabelecido, a situação reverte-se.

Contudo, foi realizado um estudo com ratos que receberam *l*-T₄ durante 5 semanas, criando um estado de hipertireoidismo (SIMSEK *et al.*, 2003). Após este período, observou-se aumento dos níveis de IL-6, FA e FAL-O e diminuição do nível de PTH em relação aos níveis basais. Após restabelecido o eutireoidismo, somente o nível de IL-6 normalizou-se, mostrando que os efeitos deletérios do hiperireoidismo podem ser mediados por citocinas e o aumento do *turnover* ósseo pode persistir, apesar do restabelecimento do eutireoidismo (SIMSEK *et al.*, 2003).

Já no hipotireoidismo, as fases de remodelação óssea estão prolongadas, com diminuição das atividades osteoblástica e osteoclástica e menor taxa de mineralização e formação óssea (MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990). A calciúria pode estar normal ou ligeiramente diminuída ou aumentada e a hidroxiprolinúria está diminuída. Os níveis de PTH podem estar ligeiramente aumentados e os de OC e FA, diminuídos. A absorção intestinal de cálcio parece não ser afetada (MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990).

Hipercalcemia também já foi descrita no hipotireoidismo, condição geralmente limitada a crianças (NAYLOR²⁶; JEUNE; MULLER²⁷; JOB *et al.*²⁸ e ROYER; MATHIEU; BALSAN²⁹ citados por TAU *et al.*, 1986).

O resumo das alterações do metabolismo ósseo durante o hipotireoidismo e a tireotoxicose está no quadro 6.

QUADRO 6 – METABOLISMO ÓSSEO, CÁLCIO, FÓSFORO E VITAMINA D NO HIPOTIREOIDISMO E NA TIREOTOXICOSE

PARÂMETRO	DEFICIÊNCIA DE HT	EXCESSO DE HT
Atividade osteoblástica	↓	↑
Atividade osteoclástica	↓	↑↑↑
Tempo de remodelação óssea	↑	↓
Porosidade do osso cortical	Normal	↑
Volume do osso trabecular	Normal ou ligeiramente ↑	↓
Calcemia	Normal, ↑ ou ↓	Normal ou ↑
Excreção renal de cálcio	Normal, ↑ ou ↓	↑
Absorção intestinal de cálcio	Normal	↓
Fosfatemia	Normal ou ↓	Normal ou ↑
Excreção renal de fósforo	Normal ou ↓	Normal ou ↑
Absorção intestinal de fósforo	?	↓
PTH	Normal ou ↑	↓
1,25(OH) ₂ D ₃	Normal ou ↑	↓
24,25(OH) ₂ D ₃	?	↑
Osteocalcina	↓	↑
Fosfatase alcalina	Normal ou ↓	↑
Hidroxiiprolinúria	↓	↑
Excreção renal de PYD e DPD	↓	↑

NOTA: (↓) diminuído; (↑); aumentado; (?) dado desconhecido.

Muitas controvérsias existem a respeito da influência do tratamento de reposição com *l*-T₄ no hipotireoidismo e no tratamento supressivo no carcinoma de tireóide. Sabe-se que mulheres na pós-menopausa estão sob maior risco de dano ósseo durante o tratamento com *l*-T₄ (MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990). Estudos histomorfométricos na espinha ilíaca mostraram que em apenas um mês de reposição com HT já havia aumento da reabsorção óssea e da porosidade cortical, embora os pacientes ainda estivessem hipotireoideanos. Após seis meses de

²⁶ NAYLOR, J. M. A case of hypothyroidism with nephrocalcinosis. **Arch Dis Child**, London, v. 30, p. 165, 1955.

²⁷ JEUNE, M.; MULLER, J. M. L'ostéopétrose myxoedémateuse: hyperdensification généralisée du squelette au cours du myxoedème congénital. **Pediatric**, Paris, v. 14, n. 1, p. 43-61, 1959.

²⁸ JOB, J. C. *et al.* Les anomalies du métabolisme calcique chez les enfants hypothyroïdiens. **Ann Pediatr (Paris)**, v. 14, n.10, p. 2412-2417, Oct. 1967.

²⁹ ROYER, P.; MATHIEU, H.; BALSAN, S. Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant. **Ann Endocrinol (Paris)**, v. 29, n. 5, p. 610-623, Sept./ Oct. 1968.

tratamento, osteopenia estava presente tanto no osso cortical como no esponjoso (COINDRE *et al.*, 1986). A causa da excessiva perda óssea durante a terapia de reposição ainda é desconhecida, mas foi sugerido por MOSEKILDE, ERIKSEN e CHARLES (1990) que os HT poderiam restaurar a sensibilidade do tecido ósseo aos níveis altos de PTH e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, antes de suas concentrações normalizarem-se.

A maioria dos estudos anteriores mostrava um grau variado de perda óssea (ROSS *et al.*, 1987; PAUL *et al.*, 1988; DIAMOND; NERY; HALES, 1991), especialmente no osso compacto (coluna lombar menos afetada do que o colo do fêmur) e em mulheres após a menopausa, sugerindo um sinergismo entre deficiência de estrogênios e o excesso de HT. Por outro lado, outros autores não confirmaram estes achados e relataram mínimo ou nenhum impacto da *l*-T₄ na integridade esquelética, quando os níveis séricos de T₄ livre estavam dentro dos valores normais (GREENSPAN *et al.*, 1991; FRANKLYN *et al.*, 1992; GRANT *et al.*, 1993; MARCOCCI *et al.*, 1994; SALERNO *et al.*, 2004).

As metanálises de FABER e GALLOE (1994) e UZZAN *et al.* (1996) não encontraram redução da massa óssea nas mulheres pré-menopáusicas tratadas com *l*-T₄. No entanto, encontraram que a terapia supressiva resultava em perda óssea na coluna lombar e no quadril das mulheres após a menopausa. Em meio às divergências, concluiu-se que o tratamento com *l*-T₄ deve ser cuidadosamente monitorizado para evitar seus efeitos adversos no osso (ROSS, 1991; FABER; GALLOE, 1994; UZZAN *et al.*, 1996).

3.6 METABOLISMO ÓSSEO E HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

As células C derivam de células da crista neural que migram para o quarto par de bolsas faríngeas. Nos mamíferos, a porção ventral destas bolsas origina o corpo ultimobranquial. Este se funde à tireóide, após sua migração durante a embriogênese e se dissemina em seu interior, para dar origem às células parafoliculares produtoras de CT (MOORE, 1990). Em pacientes com disgenesia tireoideana, a glândula ausente, hipoplásica ou ectópica, pode não ser adequada como órgão de estabelecimento das células parafoliculares (CAREY *et al.*, 1980). Isto levou vários autores a estudar a secreção de CT e a DMO nos pacientes com HC, mas com resultados divergentes.

Num estudo brasileiro, encontrou-se deficiência de CT já nos estágios iniciais da tireoidite auto-imune, sugerindo que as células C poderiam sofrer progressiva destruição resultante da infiltração linfocitária e fibrose da tireóide ou que a falta de fatores tróficos locais poderia levar à atrofia das células parafoliculares (BORGES *et al.*, 1998). Uma interação fisiológica entre as células foliculares tireoideanas e as células parafoliculares produtoras de CT já foi sugerida por NUNEZ e GERSHON³⁰ (citado por CAREY *et al.*, 1980).

Em 1986, o grupo de BODY estudou 21 mulheres com hipotireoidismo primário e também encontrou deficiência na secreção basal de CT e menor resposta após a infusão de cálcio. Avaliou também a secreção de CT em quatro homens com hipotireoidismo secundário e não encontrou nenhuma diferença em relação à secreção de CT, tanto basal como estimulada, de homens normais. Concluiu-se que a deficiência de CT é uma conseqüência da doença da glândula tireóide e não do hipotireoidismo propriamente dito e que a função das células parafoliculares poderia depender de fatores tróficos locais, cuja produção estaria diminuída no hipotireoidismo primário, mas não no secundário (BODY *et al.*, 1986). Além disso, a deficiência de CT já foi demonstrada após tireoidectomia total, levando à redução da massa óssea em ambos os sexos (MCDERMOTT *et al.*, 1983), ao contrário do que foi demonstrado por HURLEY *et al.* (1987). BODY *et al.* (1986) e BORGES *et al.* (1998) encontraram também falta de correlação entre os níveis de T₄, CT e as doses terapêuticas de l-T₄.

Em 1980, CAREY e colaboradores estudaram a secreção de CT em doze crianças com HC, sendo onze com agenesia tireoideana e uma com tireóide lingual, comparando-as a um grupo de onze crianças sem doença tireoideana ou óssea. Encontraram que os pacientes com atireose tinham níveis plasmáticos de CT mais baixos que os do grupo-controle, tanto basais (24 ± 3 pg/ml vs. 41 ± 4 pg/ml; $p < 0,005$) como após a infusão intravenosa de 3 mg/kg de peso corporal de cálcio elementar e de 0,5 µg/kg de pentagastrina. No grupo com atireose, a resposta à infusão de cálcio ocorreu mais tardiamente e em menor grau, se comparada à resposta do grupo-controle, em que o pico de CT ocorreu dez

³⁰ NUNEZ, E. A.; GERSHON, M. D. Cytophysiology of thyroid parafollicular cells. *Int Rev Cytol*, San Diego, v. 52, p. 1-80, 1978.

minutos após a infusão (70 ± 2 pg/ml no grupo com atireose vs. 146 ± 47 pg/ml no grupo-controle; $p < 0,007$). Deste modo, concluiu-se que a deficiência de CT pode resultar tanto de anormalidades qualitativas como quantitativas nas células C. As mesmas alterações encontradas nos pacientes com atireose ocorreram na criança com tireóide lingual, sugerindo que a deficiência de CT pode ser resultante da falha na migração da tireóide e na incorporação das células C à glândula. Conseqüentemente, as crianças com HC são menos capazes de responder à hipercalcemia, como já foi previamente demonstrado por ANAST e GUTHRIE (1971). Apesar disto, crianças com disgenesia tireoideana não têm quaisquer alterações óbvias no metabolismo do cálcio e as anormalidades ósseas típicas da doença parecem estar mais relacionadas à reposição de l -T₄ (CAREY *et al.*, 1980).

Em 1986, demonstrou-se hipercalcemia moderada em crianças com tireóide ectópica ainda sem tratamento, havendo correlação positiva entre a calcemia e o nível plasmático de T₄ total e T₄ livre, mas não com o de TSH (TAU *et al.*, 1986). Os níveis de fósforo inorgânico (Pi) e FA estavam dentro do normal. A hipercalcemia já foi atribuída ao aumento da absorção intestinal de cálcio (JOB *et al.*²⁸ e ROYER; MATHIEU; BALSAN²⁹, citados por TAU *et al.*, 1986) ou à hipersensibilidade à vitamina D (HOOFT; VERMASSEN³¹; JOB *et al.*²⁸ e ROYER; MATHIEU; BALSAN²⁹, citados por TAU *et al.*, 1986), o que não pôde ser demonstrado no estudo de TAU *et al.* (1986), pois não se encontrou correlação entre os níveis de cálcio e de 1,25(OH)₂D₃.

Hipercalciúria e aumento da excreção urinária de hidroxiprolina já foram descritos em pacientes com HC (cinco com atireose e dois com tireóide lingual), indicando aumento da absorção óssea nos pacientes. Os níveis de OC e FA estavam normais (KRUSE *et al.*, 1987).

Em 1989, ZAMBONI e colaboradores determinaram os níveis de CT não-extraída (plasma total) e extraída (após extração do plasma) em 25 pacientes (oito do sexo masculino) com HC detectado por triagem neonatal, sendo onze com agenesia e quatorze com “disgenesia” tireoideana. A extração do plasma melhora a

²⁸ JOB *et al.*, *op. cit.* p. 31.

²⁹ ROYER; MATHIEU; BALSAN, *op.cit.* p. 31.

³¹ HOOFT, C.; VERMASSEN, A. Hypersensibilité à la vitamine D. **Acta Paediatr Belg**, v. 16, p. 73-95, 1962.

especificidade e a sensibilidade do ensaio para dosagem de CT monomérica (BODY; HEATH III, 1983). Aos dois anos de idade, os níveis de CT eram mais baixos que aos 25 dias de vida, mas não havia diferença estatisticamente significativa entre o nível de CT não-extraída (iCT) das crianças com HC e aquelas do grupo-controle. No entanto, os níveis de CT extraída (exCT) diminuíram significativamente quando comparados aos níveis encontrados aos 25 dias de vida nos pacientes com HC, mas não nos controles, e eram significativamente mais baixos nas crianças com agenesia (tabela 1). Após a infusão de cálcio, os níveis de iCT e exCT aumentaram significativamente nos controles e nos pacientes com “disgenesia”, mas não aumentaram nos pacientes com agenesia (ZAMBONI *et al.*, 1989), resultado diferente do encontrado no paciente com tireóide lingual descrito por CAREY *et al.* em 1980, que não haviam utilizado a técnica de extração do plasma, ainda não descrita.

TABELA 1 – CALCITONINA EXTRAÍDA E NÃO-EXTRAÍDA (MÉDIA ± DP) NO ESTUDO DE ZAMBONI

PACIENTES	n	iCT (pmol/l)		exCT (pmol/l)	
		25 dias	2 anos	25 dias	2 anos
Agnesia	11	16,8 ± 5,5	⁽¹⁾ 11,7 ± 4,1	10,8 ± 2,7	⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ 5,9 ± 1,7
“Disgenesia”	14	17,6 ± 4,2	⁽¹⁾ 12,7 ± 2,8	11,8 ± 1,5	⁽⁴⁾⁽⁵⁾ 8,3 ± 1,2
Controle	25	18,1 ± 4,1	⁽¹⁾ 12,9 ± 2,2	11,6 ± 1,3	10,8 ± 1,2

FONTE: ZAMBONI, G. *et al.* Monomeric calcitonin secretion in infants with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand*, Stockholm, v. 78, n. 6, p. 885-888, Nov. 1989

(1) p < 0,001 vs. aos 25 dias.

(2) p < 0,001 vs. controle.

(3) p < 0,01 vs. pacientes com “disgenesia”.

(4) p < 0,005 vs. aos 25 dias.

(5) p < 0,01 vs. controle.

Em 1990, foi realizado um estudo com nove indivíduos com HC de 15 a 49 anos de idade (média de 28 anos) e também foram encontrados baixos níveis de exCT, tanto basal quanto estimulada, quando comparados ao grupo-controle. Após o estímulo com cálcio, a CT só aumentou em dois pacientes, mas a resposta foi fraca e inferior à resposta dos controles (DEMEESTER-MIRKINE *et al.*, 1990), assim como KRUSE *et al.* (1987) já haviam relatado. Estes resultados foram semelhantes aos de CAREY *et al.* (1980), mesmo utilizando a técnica de extração do plasma, que é mais precisa. O significado destes níveis muito baixos não está claro e pode representar CT de origem extra-tireoideana, como citado por BODY e HEATH III (1983) em pacientes com tireoidectomia total. Os autores fizeram a hipótese de que

fatores tróficos secretados pelas células foliculares são necessários para o desenvolvimento adequado das células C e de que, nos casos de tireóide ectópica, poderia haver falha na migração dos elementos da crista neural que originariam as células C. Assim, a deficiência de CT seria causada tanto pela menor quantidade destas células, como pela insuficiência de fatores locais (DEMEESTER-MIRKINE *et al.*, 1990), como já sugerido por CAREY *et al.* (1980) e BODY *et al.* (1986). Estes autores também encontraram conteúdo e densidade mineral na diáfise do rádio (SPA, Molsgaard BMA 1100) mais baixos nas sete mulheres com HC quando comparadas aos controles de mesmo sexo e idade (10% de redução no CMO e 7% na DMO). A paciente que tinha CMO mais alto no grupo com HC nunca havia recebido extrato de tireóide dissecada como as demais, apenas *l*-T₄. É possível que a deficiência de CT precoce no HC tenha prejudicado o desenvolvimento esquelético e tenha contribuído para a diminuição da massa óssea (DEMEESTER-MIRKINE *et al.*, 1990). No entanto, estes autores não dispunham dos valores de T₄ e TSH durante todo o período de tratamento, não sendo possível determinar se a perda de massa óssea teria sido induzida pelo excesso de HT.

BODY e colaboradores, em 1993, estudaram a secreção de CT utilizando o método de extração (exCT) em 25 pacientes com HC (dezoito com ectopia, quatro com agenesia e três com etiologia incerta) de 1 mês a 22 anos de idade, três crianças (2 a 10 anos) com disormonogênese e bócio e 115 indivíduos saudáveis (do nascimento a 16 anos). Os níveis de exCT diminuíram com o aumento da idade nas crianças saudáveis, principalmente antes dos três anos de idade. Somente após os dez anos de idade, encontrou-se diferença entre os sexos, estando a CT significativamente mais alta nos meninos que nas meninas ($4,5 \pm 0,7$ ng/l vs. $2,7 \pm 0,4$ ng/l; $p < 0,05$). No grupo com HC, as concentrações de exCT estavam significativamente mais baixas do que nos indivíduos saudáveis em todas as idades e estavam abaixo do limite de detecção após os 3 anos de idade. Não houve diferença nos níveis de exCT entre os pacientes com ectopia e aqueles com agenesia de tireóide. Já nas crianças com disormonogênese, os níveis de exCT eram normais (2,9; 5,8 e 6,8 ng/l) (BODY *et al.*, 1993). Os autores relacionaram esta deficiência precoce de CT à redução da massa óssea já descrita pelo mesmo grupo em pacientes adultos com HC (DEMEESTER-MIRKINE *et al.*, 1990) e à progressiva

atrofia das células parafoliculares resultante da falta de fatores tróficos locais na tireóide (CAREY *et al.*, 1980; BODY *et al.*, 1986).

KOOH *et al.*, em 1996, avaliaram vinte crianças pré-púberes ($8,4 \pm 2,2$ anos) com HC diagnosticado e tratado com *l*-T₄ ($8,5 \pm 1,9$ µg/kg/dia) desde os primeiros dias de vida ($11 \pm 3,9$ dias). Seis crianças tinham agenesia; dez, ectopia; uma, hemiagenesia de tireóide; duas, disormonogênese e, em uma criança, a etiologia do HC era desconhecida. Encontraram DMO e CMO (DXA, Hologic QDR 1000 W) dentro da normalidade e semelhante ao grupo-controle (nove irmãos) na coluna lombar (L1-L4), concluindo que altas doses de *l*-T₄ não causam diminuição da massa óssea na infância e se houvesse um efeito deletério sobre o esqueleto, o crescimento longitudinal teria reparado o dano com sucesso até a época deste estudo (KOOH *et al.*, 1996).

No estudo de LÉGER e colaboradores, realizado com 44 crianças ($8,5 \pm 3,5$ anos) com HC tratado desde o primeiro mês de vida (21 ± 10 dias), também não houve diferença na DMO (DXA, Hologic QDR 1000 W) da coluna lombar (L1-L4) e do fêmur superior (colo e cabeça, trocânter e terço superior da diáfise) entre o grupo de estudo e o grupo-controle. Os níveis de OC, marcador de formação óssea, dos pacientes com HC estavam mais elevados do que no grupo-controle e tinham correlação positiva com os níveis de T₄ livre. A FAL-O e a DPD urinária estavam normais e sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo-controle (LÉGER *et al.*, 1997). Oito crianças com HC apresentavam DMO baixa, mas a ingestão diária de cálcio era mais baixa que a do grupo com HC e DMO normal (620 ± 180 mg vs. 830 ± 295 mg; $p < 0,06$), enfatizando a importância deste fator na mineralização do esqueleto. O grupo com DMO mais baixa apresentava também os valores médios mais baixos de 25-OH-D₃ (11 ± 5 vs. 18 ± 10 ng/ml; $p < 0,05$) e peso corporal mais baixo ($0,1 \pm 1,1$ DP vs. $1,2 \pm 1,5$ DP; $p < 0,05$). Com relação à etiologia do HC, não houve diferença entre os grupos com DMO normal e baixa. Os autores concluíram que o tratamento prolongado e cuidadosamente monitorizado com *l*-T₄ não era prejudicial à mineralização óssea das crianças com HC. Como as crianças com DMO mais baixa tinham menor ingestão de cálcio, sugeriram que as crianças em tratamento com *l*-T₄ deveriam receber suplementos de cálcio, se a ingestão espontânea fosse menor que a recomendada (LÉGER *et al.*, 1997).

Em 1998, um estudo foi realizado com 23 crianças com diagnóstico de HC (21 com tireóide ectópica) entre 21 e 56 dias de vida e tratadas inicialmente com $8,8 \pm 3,2 \mu\text{g/kg/dia}$ de $l\text{-T}_4$, avaliadas desde a idade do diagnóstico até os sessenta meses de vida. Na avaliação inicial, hipercalcemia foi encontrada nos pacientes com HC ($2,78 \pm 0,04 \text{ mmol/l}$ vs. $2,65 \pm 0,04 \text{ mmol/l}$ no grupo-controle; $p < 0,05$), mas sem correlação significativa com os níveis de 25-OH-D_3 e $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. O nível médio de OC foi maior no grupo com HC do que nos controles sadios da mesma idade ($1,9 \pm 0,81 \text{ ng/ml}$ vs. $2,9 \pm 0,91 \text{ ng/ml}$; $p < 0,01$), assim como o nível de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($159,7 \pm 31,61 \text{ ng/l}$ vs. $90,5 \pm 33,12 \text{ ng/l}$; $p < 0,01$). Os níveis séricos de FA, CT, PTH e fósforo foram similares aos dos controles (VERROTTI *et al.*, 1998). Após três meses de tratamento, houve normalização dos níveis de cálcio, ao contrário do que foi demonstrado por TAU *et al.* em 1986. Os níveis de OC aumentaram progressivamente nos primeiros três meses de tratamento, mesmo sem haver correlação positiva com os níveis de HT, sugerindo que estes poderiam ter um efeito na função dos osteoblastos. CT esteve dentro dos valores normais em todo o seguimento (VERROTTI *et al.*, 1998), diferente do que foi demonstrado por ZAMBONI e colaboradores em 1989. Os autores deste estudo concluíram que, no HC, as anormalidades no metabolismo do cálcio seriam transitórias e reversíveis após o tratamento com $l\text{-T}_4$ e sugeriram que estes achados seriam outra razão para enfatizar a importância do tratamento precoce desta doença (VERROTTI *et al.*, 1998).

Segundo DARIPA e colaboradores, a deficiência congênita de CT não prejudicou o desenvolvimento normal da massa óssea, pois os onze pacientes com disgenesia tireoideana estudados (idade: 30 ± 3 anos) tinham DMO (DXA, Sophos, LXRA) da coluna lombar (L2-L4) e do colo do fêmur normal e sem diferença significativa em relação aos dezessete controles sadios e aos nove pacientes com outras formas de hipotireoidismo (cinco com tireoidite auto-imune e quatro com disormonogênese) (DARIPA *et al.*, 2004). Se a CT tem papel importante na aquisição de massa óssea, poder-se-ia esperar que os adultos com disgenesia tireoideana tivessem massa óssea reduzida, hipótese que não foi confirmada neste estudo, discordando dos achados de KRUSE *et al.* (1987) e DEEMESTER-MIRKINE *et al.* (1990), que utilizaram SPA e não DXA, considerada atualmente como o padrão-ouro para avaliação da DMO (DARIPA *et al.*, 2004).

Um estudo recente foi realizado na Itália, com 37 pacientes caucasianos com HC (25 do sexo feminino), com média de idade de 17,8 anos, início do tratamento aos 26 ± 4 dias de vida e dose inicial de *l*-T₄ de $6,6 \pm 0,9$ µg/kg/dia. Dez pacientes tinham atireose; dezenove, ectopia de tireóide e oito, glândula tópica. DMO da coluna lombar (L2-L4) foi mensurada por DXA (Hologic QDR 1000 W) e DMO da segunda a quinta falange proximal da mão não-dominante, por QUS (DBM Sonic 1200 R). A ingestão diária de cálcio era menor que a recomendada na maioria dos pacientes e dezoito pacientes (48,6%) ingeriam menos de 800 mg de cálcio por dia (571 ± 137 mg/dia). No entanto, estes pacientes não tinham DMO diferente daqueles com maior ingestão de cálcio (1073 ± 323 mg/dia). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na DMO ao dividir os pacientes em grupos etiológicos (tabela 2). Quatro mulheres apresentavam atraso constitucional da puberdade, com menarca aos $15 \pm 0,9$ anos de idade, e apresentaram redução da DMO (DXA: $-1,3 \pm 0,7$ DP) quando comparadas às mulheres com menarca aos $12,1 \pm 0,9$ anos (DXA: $-0,1 \pm 0,5$ DP; $p < 0,0007$), não havendo diferença nos níveis de HT e TSH e na dose de *l*-T₄ entre os dois grupos desde o início da puberdade até o momento do estudo, embora os níveis de TSH tendessem a estar repetidamente elevados nas meninas com atraso puberal ($5,7 \pm 4,3$ mU/ml vs. $2,3 \pm 2,9$ mU/ml) (SALERNO *et al.*, 2004). Este achado confirma a importância dos esteróides sexuais na aquisição da massa óssea, como já demonstrado por MATKOVIC *et al.* (1994) que o pico de massa óssea é atingido um a dois anos após a obtenção da estatura final e, segundo BONJOUR *et al.* (1991), maior ganho de massa óssea ocorre nos dois anos após a menarca. O estudo italiano está de acordo com os achados de LÉGER *et al.* (1997), mostrando que a reposição de *l*-T₄ desde o período neonatal não afeta significativamente a massa óssea, se cuidadosamente monitorizado.

TABELA 2 – DMO E ETIOLOGIA DO HC NO ESTUDO DE SALERNO

ETIOLOGIA	n	DXA	QUS
Ectopia de tireóide	19	$-0,3 \pm 0,6$ DP	$-0,8 \pm 0,9$ DP
Agnesia de tireóide	10	$-0,3 \pm 0,9$ DP	$-0,8 \pm 1,0$ DP
Glândula tópica	8	$-0,3 \pm 0,8$ DP	$-0,4 \pm 1,3$ DP

FONTE: SALERNO, S. *et al.* Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v. 151, n. 6, p. 689-694, Dec. 2004.

Também em 2004, PITUKCHEEWANONT *et al.* realizaram um estudo com 45 crianças pré-púberes com HC (32 do sexo feminino) com idade de $7,6 \pm 2,6$ anos, início do tratamento aos 5-10 dias de vida e dose inicial de *l*-T₄ de 10-15 µg/kg/dia. No momento do estudo, a dose de *l*-T₄ era $3,5 \pm 0,88$ µg/kg/dia. Nove pacientes tinham atireose; quatorze, tireóide sublingual e oito, disormonogênese. Nos outros quatorze pacientes, a etiologia não tinha sido definida. DMO da coluna lombar (L1-L3) e do fêmur foi mensurada por QCT (CT-T 9800, General Electric Co.). Não houve relação entre a dose e duração do tratamento com *l*-T₄ e a DMO, mesmo nas crianças com TSH menor que 0,5 µU/ml. Diferença estatisticamente significativa não foi encontrada entre a DMO dos pacientes e dos controles saudáveis de mesmo sexo e idade, nem entre as etiologias do HC, tanto no osso cortical como no esponjoso, de modo que se concluiu que a *l*-T₄ em doses de reposição ou supressão em crianças pré-púberes com HC não afeta significativamente o tamanho e a densidade óssea durante os primeiros dez anos de vida (PITUKCHEEWANONT *et al.*, 2004).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com pacientes em acompanhamento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da UFPR a partir de 1991.

4.1 PERÍODO

Os dados dos prontuários foram coletados desde a primeira consulta de cada paciente até a data de realização da densitometria óssea e último exame clínico. Densitometria óssea, exames laboratoriais e último exame físico foram realizados no período de fevereiro a outubro de 2005.

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO (GRUPO A)

Constitui-se de 60 pacientes com HC primário permanente diagnosticados pelo Teste de Triagem Neonatal realizado pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE) no Estado do Paraná e confirmado por níveis baixos de T_4 (total e/ou livre) e altos de TSH antes do início do tratamento e no momento de realização da cintilografia de tireóide para investigação etiológica. Foram selecionados conforme compareciam para a consulta previamente agendada, respeitando os critérios de exclusão do estudo (seção 4.2.4), grupo este denominado de grupo A.

Os pacientes foram acompanhados periodicamente desde sua primeira consulta na UEP, conforme protocolo estabelecido e implantado em 1993.

O roteiro para obtenção dos dados analisados encontra-se no apêndice 1, incluindo T_4 total e TSH pré-tratamento, idade de início do tratamento, valores de TSH, T_4 total e T_4 livre durante o tratamento, dose de l - T_4 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) inicial e a cada consulta, cintilografia de tireóide, doenças intercorrentes, estatura e escolaridade dos pais e renda familiar per capita.

4.2.1 Metodologia da Triagem Neonatal para HC

O material para triagem neonatal foi obtido através da coleta de sangue em papel-filtro (Schleicher & Schuell[®]) por punção de calcanhar, por equipe previamente treinada, nos hospitais e unidades de saúde, de preferência após 48 horas de vida, devendo ser repetida entre o segundo e o quinto dia, quando a coleta foi feita antes de 48 horas de vida. Após a coleta, as amostras foram enviadas à FEPE e as dosagens de TSH foram realizadas em seu Centro de Pesquisas.

O TSH foi dosado em uniplicata por kit comercial Delfia[®], através de ensaio imunofluorimétrico, considerando-se 20 $\mu\text{U/ml}$ como valor de corte. Com valor de TSH entre 20 e 30 $\mu\text{U/ml}$, a dosagem foi repetida em uniplicata no mesmo papel-filtro e com valor superior a 30 $\mu\text{U/ml}$, repetido em duplicata. Recém-nascidos com valores de TSH após a repetição entre 20 e 50 $\mu\text{U/ml}$, foram reconvocados para coleta de nova amostra. No caso de TSH maior que 20 $\mu\text{U/ml}$ na reconvocação ou maior que 50 $\mu\text{U/ml}$ em qualquer amostra, o recém-nascido era encaminhado para consulta médica (NESI-FRANÇA, 1997). Enfatiza-se que os valores de corte foram recentemente atualizados, conforme mencionado na seção 3.3. No entanto, todas as crianças deste estudo têm ano de nascimento até 1998.

4.2.2 Seguimento dos Pacientes com HC

Frente ao exame de rastreamento neonatal positivo para HC, os pacientes foram atendidos na UEP como emergência médica, sendo realizado exame clínico e coleta de sangue para dosagem sérica de TSH, T_4 total e T_3 total. Iniciou-se tratamento com 10 a 15 $\mu\text{g/kg/dia}$ de *l*- T_4 e as crianças retornaram em aproximadamente quinze dias para reavaliação clínica, verificação dos resultados dos exames iniciais e coleta de exames de controle. Confirmado o diagnóstico, os pacientes retornavam mensalmente até os seis meses de idade, bimestralmente entre seis e doze meses de vida e a cada três ou quatro meses após esta idade, até a avaliação etiológica entre dois e três anos de idade, quando passavam a consultar semestralmente. Esses intervalos eram alterados diante de alguma intercorrência clínica ou necessidade de alteração da dose de *l*- T_4 . Devido às dificuldades sócio-

econômicas dos pacientes, nem sempre os retornos puderam obedecer a essa periodicidade.

Para investigação etiológica, a partir dos trinta meses de idade, os pacientes tiveram a medicação suspensa durante, no mínimo, trinta dias. Após este período, realizou-se exame clínico, coleta de sangue para dosagem sérica de T₄ total e/ou T₄ livre e TSH e cintilografia de tireóide. Esta foi realizada utilizando-se ¹³¹I ou ¹²³I como traçador, administrado em jejum. Mapeamento e captação do radioiodo foram determinados 24 horas após a sua ingestão. Em seguida, a medicação era reiniciada. Outros exames para investigação da etiologia foram realizados conforme a necessidade. De acordo com o resultado dos exames, a etiologia do HC primário foi classificada em: ectopia, agenesia, hipoplasia de tireóide ou disormonogênese.

Em praticamente todas as consultas, dosagens séricas de TSH, T₄ total e/ou T₄ livre foram realizadas, as quais foram analisadas neste estudo. Para análise estatística, a fim de se evitar a individualização dos resultados, valores de TSH maiores ou iguais a 50 µU/ml foram excluídos, quando esses resultados não estavam compatíveis com valores de T₄ total e/ou T₄ livre ou resultavam da interrupção não recomendada da l-T₄, ou seja, TSH alto, com níveis normais de T₄ total e/ou T₄ livre.

Foram calculadas as médias de T₄ total e TSH durante todo o período de acompanhamento, excluindo os valores das ocasiões acima citadas. Apesar da dosagem do TSH ser útil como triagem para identificar pacientes com disfunção tireoideana, um paciente não deve iniciar tratamento com base somente no nível anormal de TSH, pois este pode aumentar em pacientes agudamente enfermos e altera-se mais rapidamente se o uso de l-T₄ for irregular (LARSEN *et al.*, 2003). Baseando-se nestas informações, a média de T₄ total foi utilizada para classificar o controle laboratorial, como:

- a) adequado: média de T₄ total maior ou igual a 8,0 µg/dl;
- b) inadequado: média de T₄ total menor que 8,0 µg/dl.

4.2.3 Critérios de Inclusão

- a) Idade entre 7 e 14 anos;
- b) diagnóstico de HC primário permanente;

- c) início do tratamento com *l*-T₄ até o 120º dia de vida;
- d) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ver apêndice 2).

4.2.4 Critérios de Exclusão

- a) Início do tratamento após o 120º dia de vida;
- b) déficit cognitivo que prejudicasse a colaboração do paciente para a realização da densitometria óssea;
- c) uso de drogas anticonvulsivantes ou diuréticos;
- d) uso de glicocorticóide sistêmico nos últimos seis meses ou de suplementos vitamínicos que contivessem cálcio ou vitamina D;
- e) uso de somatropina recombinante humana ou de análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas;
- f) doença grave concomitante;
- g) doenças que causassem restrição prolongada no leito (mais de três meses);
- h) outras condições que afetassem o desenvolvimento neurológico, como a síndrome de Down;
- i) perda do seguimento ou abandono;
- j) suspensão da *l*-T₄ por período igual ou maior que 6 meses.

4.2.5 Avaliação Clínica

Exame clínico foi realizado no dia em que foi feita a osteodensitometria. Todos os pacientes foram avaliados quanto ao peso (P) e estatura (E). Para obtenção do peso corporal, utilizou-se balança da marca Filizola[®] (São Paulo, SP), com graduação a cada 100 g, aferida antes da pesagem. Para mensurar a estatura, utilizou-se estadiômetro fixo em parede (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation[®], Prior Lake, Minnesota) com precisão de 0,1 cm. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula de Quetelet ($IMC = P \div E^2$). Escore-Z do peso, da estatura e do IMC foram utilizados para cálculos estatísticos e foram calculados através do Programa NutStat do Epi Info[™] versão 3.3.2 (Feb., 2005), utilizando como referência os dados do NCHS (NATIONAL CENTER FOR HEALTH

STATISTICS (NCHS), 2000). O escore-Z da estatura dos pais também foi calculado através do mesmo programa.

Estádio puberal (TANNER, 1962) (*ver anexo 1*), mensuração do volume testicular nos meninos com orquidômetro de Prader (PRADER, 1966) e palpação da tireóide também foram realizados sempre pelo mesmo observador. Neste estudo, considerou-se somente o estágio mamário e gonadal para meninas e meninos, respectivamente. A evolução dos estádios referentes à pilificação pubiana em ambos os sexos tem maior relação com aspectos raciais e genéticos do que com os níveis de esteróides gonadais, tendo menor relação com o estirão do crescimento ou com a menarca, conforme TANNER (1962). Foram consideradas púberes, as meninas com estágio mamário II (M2) ou maior (M3 ou M4 ou M5). Os meninos púberes apresentavam estágio genital II (G2) ou maior (G3, G4 ou G5) e testículos com volume igual ou superior a 4 ml, sendo a mensuração do volume testicular um dado mais objetivo do que a inspeção da genitália externa.

Também se aplicou um questionário (*ver apêndice 1*) que inclui cor da pele, uso de vitamina D no primeiro ano de vida, atividade física, ingestão diária de cálcio, antecedentes de fraturas e antecedentes mórbidos, baseando-se no modelo desenvolvido por THÉRIAULT para o Painel Canadense da Sociedade Internacional para Densitometria Clínica (THÉRIAULT, 2004).

Devido à grande miscigenação racial existente no Brasil, para cor da pele utilizou-se os termos branca e não branca, sendo que esta incluiu indivíduos negros, pardos, mulatos, hispânicos, de origem asiática ou indígena.

A ingestão média diária de cálcio foi baseada nas informações dos pacientes e de seus responsáveis com relação ao consumo de leite e derivados. Utilizou-se a classificação norte-americana, considerando a ingestão como adequada quando maior que 800 mg/dia para crianças de 7 a 9 anos incompletos e maior que 1300 mg/dia para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos e, como inadequada, se abaixo destes níveis (INSTITUTE OF MEDICINE; THE FOOD AND NUTRITION BOARD, 1997).

A prática de atividade física foi considerada como regular quando realizada em tempo igual ou superior a três horas por semana (KULAK, 2003).

4.2.6 Exames de Análises Clínicas

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR, somente nos pacientes com HC (grupo A) no dia de realização da densitometria:

- a) cálcio iônico sérico (Ca^{+2});
- b) creatinina sérica;
- c) fósforo inorgânico sérico (Pi);
- d) fosfatase alcalina total (FA);
- e) T_4 total;
- f) T_4 livre;
- g) TSH.

A dosagem de Ca^{+2} foi realizada pelo método do eletrodo-íon-seletivo (ISE) no aparelho Rapid-Lab 348 (Bayer®). Creatinina, Pi e FA foram dosados utilizando-se o kit comercial ADVIA 1650 (Bayer®), pelo método Jaffé cinético para creatinina, fosfomolibdato ultravioleta para o Pi e cinético-colorimétrico a 37°C para a FA. T_4 total, T_4 livre e TSH de terceira geração foram dosados no analisador Immulite 2000® (DPC), através de imunoensaio competitivo de fase sólida de enzimas químico-luminosas para T_4 total (sensibilidade analítica: 0,3 µg/dl); imunoensaio competitivo análogo para T_4 livre (sensibilidade: 0,18 ng/dl) e ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente de duas voltas para TSH (sensibilidade: 0,002 µU/ml). Os valores de referência para os métodos utilizados estão no quadro 7.

QUADRO 7 – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS

EXAME	MÉTODO	VALOR DE REFERÊNCIA
Ca^{+2}	ISE	1,15 - 1,27 mmol/l
Creatinina	Jaffé cinético	F = 0,6 - 1,1 mg/dl M = 0,7 - 1,2 mg/dl
Pi	Fosfomolibdato UV	Crianças: 4,0 - 7,0 mg/dl Adultos: 2,7 - 4,5 mg/dl
FA	Cinético-colorimétrico (37°C)	Até 15 anos: menor que 640 U/l
T_4 total	Imunoensaio competitivo	4,5 - 12,5 µg/dl
T_4 livre	Imunoensaio competitivo análogo	Até 12 anos: 0,65 - 2,3 ng/dl Maiores de 12 anos: 0,8 - 1,9 ng/dl
TSH	Ensaio imunométrico	0,4 - 4,0 µU/ml

4.2.7 Exames de Imagem e Densitometria Óssea

Radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea (IO) foi realizada no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR e analisada conforme os critérios de GREULICH e PYLE (1959) por um mesmo observador.

O método utilizado para a mensuração do CMO e da DMO foi a absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), sendo analisado o valor absoluto de massa óssea de corpo total. Foi mensurada com a criança ou adolescente em posição supina, utilizando-se o aparelho HOLOGIC QDR 1000 W (Hologic Inc.[®], Waltham, Massachusetts, USA) do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR, por técnico especializado e os resultados foram analisados por um único observador. A precisão, acurácia e estabilidade deste aparelho foram previamente testadas (SLOSMAN *et al.*³², citado em BONJOUR *et al.*, 1991), assim como a precisão e a acurácia da DXA foram validadas em crianças.

O método baseia-se na atenuação ou absorção da energia emitida por uma fonte de raios X pelo tecido ósseo na região estudada. São utilizados dois feixes de raios e o feixe de menor energia penetra somente nos tecidos moles, enquanto que o feixe de maior energia penetra tanto no tecido ósseo quanto nos tecidos moles circundantes. Um detector mede os raios que atravessam a região estudada e um programa de computador subtrai os valores obtidos com os dois feixes de energia. Os valores de atenuação são convertidos em medidas de massa mineral óssea através da comparação com as densidades de materiais usados para calibração do aparelho (SLOSMAN; RIZZOLI; BONJOUR, 1995; GOWIN; FELSEMBERG, 1996).

Os valores absolutos da área corporal total em cm², do CMO em gramas (g) e da DMO em g/cm² foram obtidos e analisados.

³² SLOSMAN, D. O. *et al.* Comparative study of the performances of X-ray and gadolinium 153 bone densitometers at level of spine, femoral neck and femoral shaft. **Eur J Nucl Med**, v. 17, p. 3-9, 1990.

4.3 GRUPO-CONTROLE (GRUPO B)

Os resultados obtidos na avaliação clínica e densitométrica dos pacientes com HC foram comparados com os resultados obtidos a partir de um grupo-controle, denominado grupo B.

Foram selecionados 28 indivíduos (18 meninas) saudáveis, de mesmo grupo etário e de mesma classe sócio-econômica, sem evidência de doença óssea, renal ou tireoideana e sem uso de drogas que pudessem interferir no metabolismo ósseo ou de suplementos vitamínicos há pelo menos um ano antes da convocação. Foram incluídos somente indivíduos que realizaram Teste de Triagem Neonatal para HC. Pacientes e controles foram pareados com relação ao estadiamento puberal.

Todos os pais, crianças e adolescentes assinaram o termo de consentimento (*ver* apêndice 2) e os indivíduos deste grupo realizaram, além da anamnese, avaliação clínica, radiografia de mãos e punhos para avaliação da IO e avaliação densitométrica pela DXA.

O roteiro para avaliação deste grupo encontra-se no apêndice 3, seguindo as mesmas orientações que as do grupo A, excetuando-se a análise do prontuário e a coleta de sangue para exames laboratoriais.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A diferença entre as variáveis contínuas foi avaliada através dos testes t de Student para amostra independente ou dependente e ANOVA de acordo com a natureza dos grupos estudados.

Para avaliar o grau de associação entre variáveis contínuas de distribuição normal foi utilizada a análise de correlação de Pearson.

A diferença entre freqüências foi avaliada através do teste qui-quadrado de Pearson.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

O tamanho da amostra foi estimado considerando um erro de tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%, com um poder de teste estimado mínimo de 90%.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (*ver* anexo 2). Termo de consentimento livre e esclarecido foi explicado e fornecido no dia de realização da densitometria óssea, sendo assinado pela criança ou adolescente e pelo seu responsável maior de idade.

A dose de radiação que uma criança recebe durante a mensuração da DMO corporal total por DXA é menor que 5 mRem, a qual corresponde a aproximadamente um quinto da radiação necessária para realizar uma radiografia simples de tórax (GLASTRE *et al.*, 1990; TORTOLANI; MCCARTHY; SPONSELLER, 2002).

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO GERAL

A amostra deste estudo é composta por 60 pacientes que constituíram o grupo de estudo (grupo A) e 28 crianças que constituíram o grupo-controle (grupo B), sendo quinze indivíduos irmãos (um gemelar) de pacientes com HC.

5.2 DESCRIÇÃO DO GRUPO A

Sessenta pacientes foram incluídos no grupo A, sendo 40 (66,7%) do sexo feminino e 20 (33,3%) do sexo masculino. A média da idade cronológica (IC) foi de $9,9 \pm 1,8$ anos, enquanto a da IO foi de $9,6 \pm 2,2$ anos ($p = 0,16$). Trinta e duas crianças (53,3%) tinham cor da pele branca e 28 (46,7%), não branca.

A média de peso ao nascimento foi de $3337,6 \pm 440,0$ g, variando de 2230 a 4570 g, sendo todas as gestações referidas como de termo.

O uso de vitamina D no primeiro ano de vida foi relatado em 24 crianças (40,0%) e a história de fratura em quatro crianças (6,7%), sendo todas traumáticas, de membros superiores e com cura sem seqüelas.

A mediana da ingestão diária de cálcio foi de 700,0 mg, variando de 150,0 a 2156,0 mg. Trinta e nove crianças (65,0%) apresentaram ingestão diária de cálcio inadequada e 21 (35,0%), adequada, conforme as recomendações norte-americanas (INSTITUTE OF MEDICINE; THE FOOD AND NUTRITION BOARD, 1997).

Apenas 14 pacientes (23,3%) relataram atividade física regular.

5.2.1 Seguimento dos Pacientes com HC

O tamanho da amostra para cada avaliação realizada desde a consulta inicial até os 14 anos de idade está apresentado na tabela 3, pois conforme mencionado na seção 4.2.2, devido às dificuldades sócio-econômicas dos pacientes, não foi sempre que as consultas puderam obedecer à periodicidade recomendada.

A idade de início do tratamento foi, em média, $32,8 \pm 19,9$ dias de vida. Antes do início do tratamento, a mediana do TSH ($\mu\text{U/ml}$) era de 106,0, variando de

19,1 a 867,0 e a mediana do T₄ total (µg/dl) era de 2,26, variando de 0,2 a 11,2.

TABELA 3 - TAMANHO DA AMOSTRA PARA AS DIFERENTES AVALIAÇÕES AO LONGO DO SEGUIMENTO

IDADE	n	IDADE	n
Inicial	60	6,50 anos	41
1 mês	55	6,75 anos	21
2 meses	52	7,00 anos	46
3 meses	46	7,25 anos	18
4 meses	40	7,50 anos	42
5 meses	46	7,75 anos	17
6 meses	58	8,00 anos	39
9 meses	59	8,25 anos	18
12 meses	59	8,50 anos	32
15 meses	55	8,75 anos	20
18 meses	55	9,00 anos	31
21 meses	49	9,25 anos	15
24 meses	58	9,50 anos	27
2,25 anos	45	9,75 anos	18
2,50 anos	52	10,00 anos	14
2,75 anos	47	10,25 anos	11
3,00 anos	60	10,50 anos	14
3,25 anos	30	10,75 anos	10
3,50 anos	43	11,00 anos	8
3,75 anos	31	11,25 anos	8
4,00 anos	48	11,50 anos	6
4,25 anos	18	11,75 anos	4
4,50 anos	42	12,00 anos	7
4,75 anos	31	12,25 anos	3
5,00 anos	35	12,50 anos	5
5,25 anos	27	12,75 anos	4
5,50 anos	39	13,00 anos	4
5,75 anos	21	13,25 anos	3
6,00 anos	40	13,50 anos	2
6,25 anos	24	14,00 anos	1

Com relação ao diagnóstico etiológico, os pacientes do grupo A foram divididos conforme apresentado na tabela 4. Os valores medianos de TSH (µU/ml) e T₄ total (µg/dl) no momento de realização da cintilografia de tireóide foram, respectivamente, 162,0, variando de 12,2 a 726,0 e 1,7, variando de 0,3 a 11,7.

TABELA 4 – DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

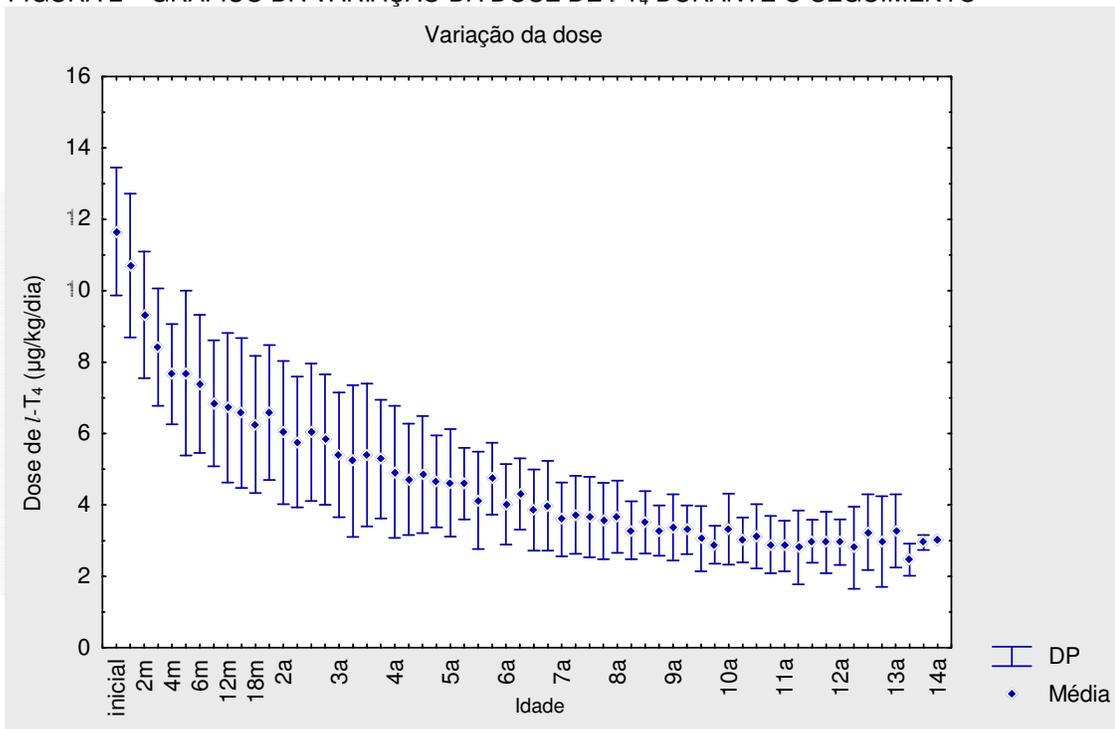
ETIOLOGIA DO HC	n	%
Ectopia de tireóide	26	43,3
Agenesia de tireóide	21	35,0
Disormonogênese	9	15,0
Hipoplasia de tireóide	4	6,7
TOTAL	60	100,0

Durante todo o seguimento, a dose média de l-T₄ foi 5,5 ± 0,8 µg/kg/dia; a mediana do TSH (µU/ml) foi de 5,4, variando de 1,1 a 12,4; a média do T₄ total

($\mu\text{g/dl}$) foi $13,1 \pm 1,2$ e a do T_4 livre (ng/dl), $1,66 \pm 0,16$. Com base na média de T_4 total durante todo o seguimento, todas as crianças apresentaram controle laboratorial adequado. Os valores individuais estão nas tabelas do apêndice 4.

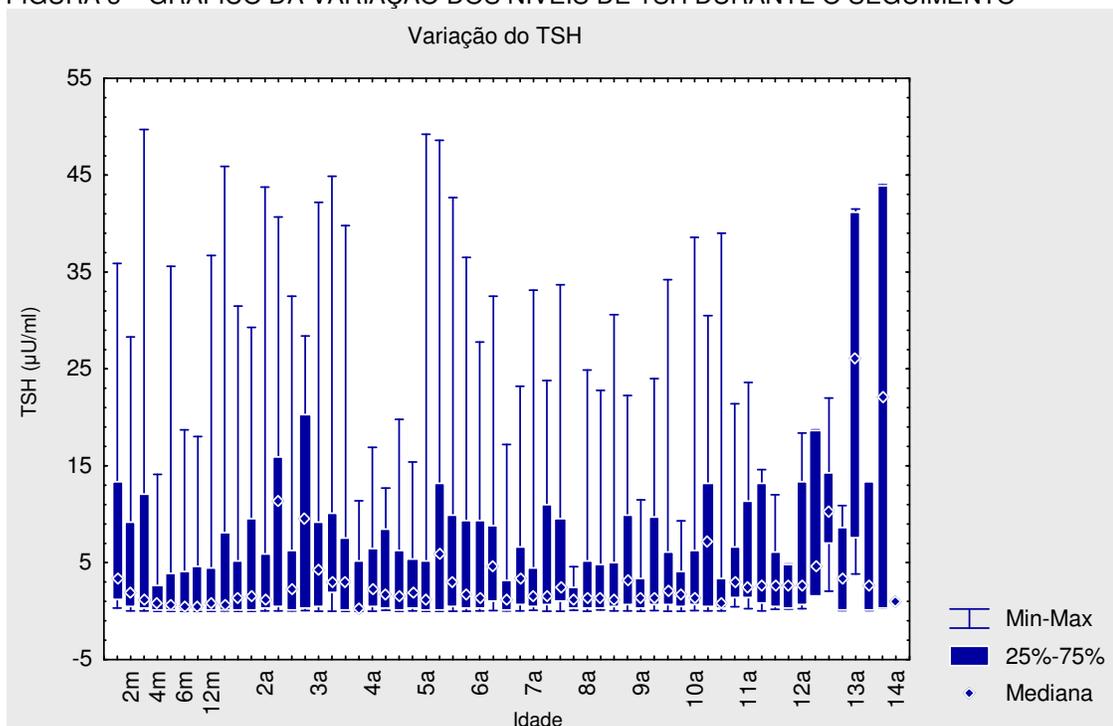
A figura 2 ilustra a variação da dose de $l\text{-}T_4$ utilizada durante o seguimento. A dose média inicial foi de $l\text{-}T_4$ de $11,7 \pm 1,8 \mu\text{g/kg/dia}$ e diminuiu gradativamente. No momento da densitometria óssea, a média foi de $3,1 \pm 0,9 \mu\text{g/kg/dia}$.

FIGURA 2 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DOSE DE $l\text{-}T_4$ DURANTE O SEGUIMENTO

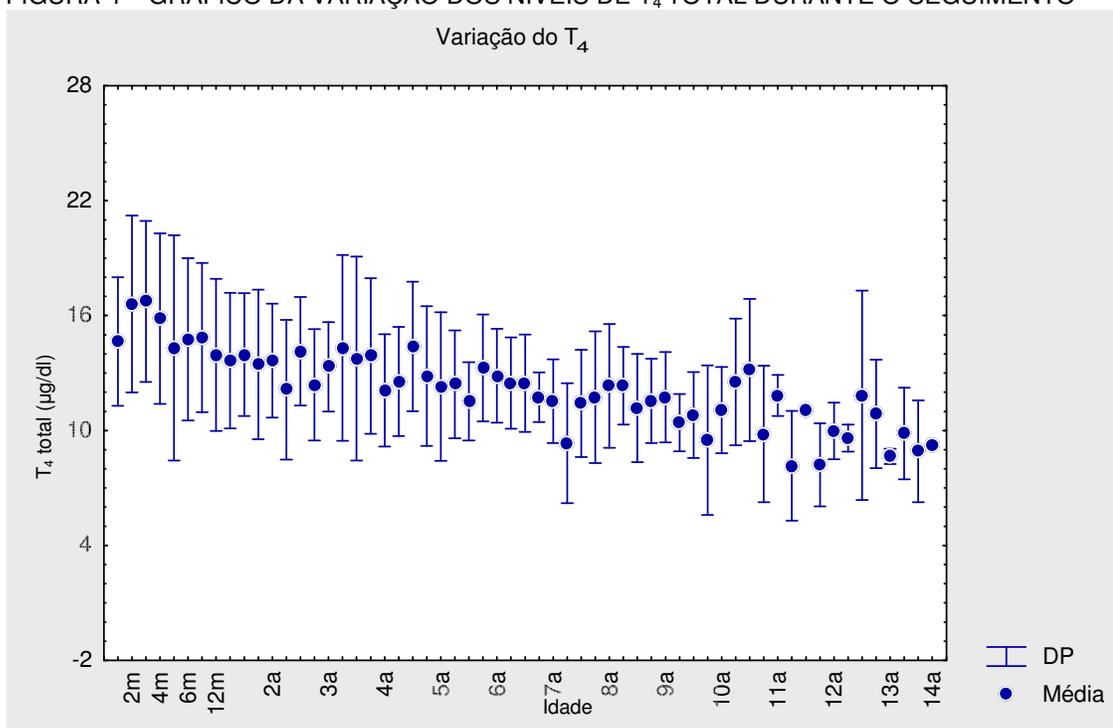


As figuras 3 e 4 mostram, respectivamente, a variação dos níveis séricos de TSH e de T_4 total durante o seguimento, excluindo-se as dosagens iniciais e aquelas realizadas durante a suspensão da $l\text{-}T_4$ para realização da cintilografia de tireóide ou não recomendada pelo endocrinologista pediátrico assistente. Nota-se que os valores de T_4 total variaram menos que os de TSH.

FIGURA 3 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TSH DURANTE O SEGUIMENTO



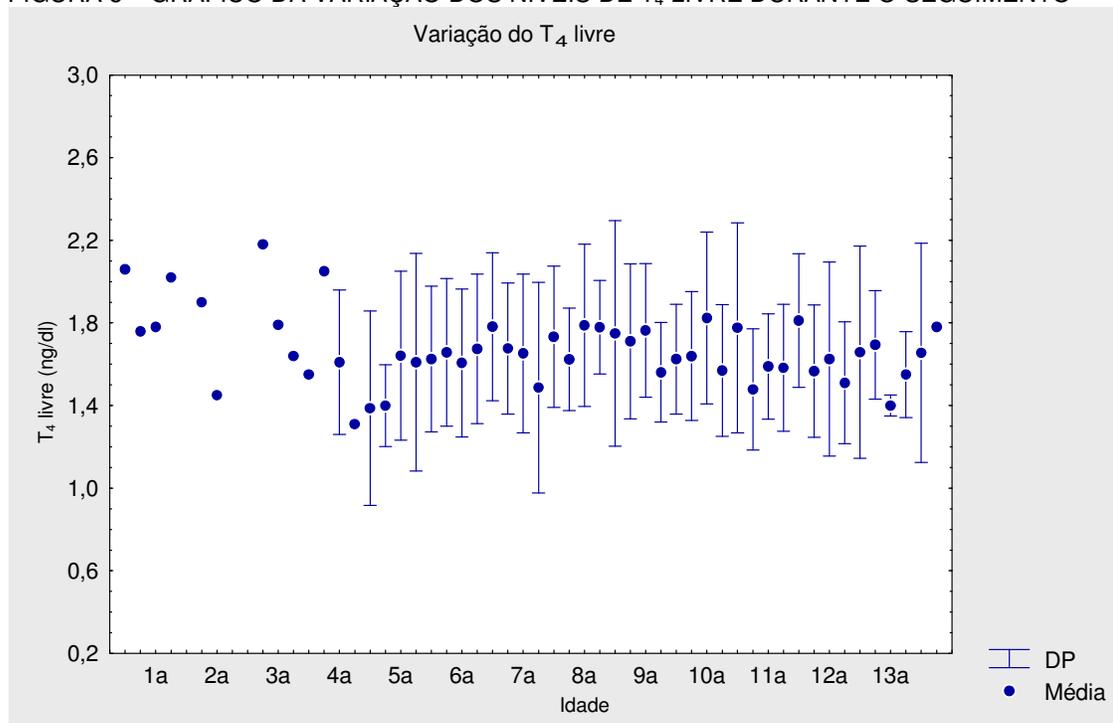
NOTA: Foram excluídos valores iniciais, os obtidos na época em que foi realizada a cintilografia de tireóide e valores maiores que 50 $\mu\text{U/ml}$, conforme mencionado na seção 4.2.2.

FIGURA 4 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T_4 TOTAL DURANTE O SEGUIMENTO

NOTA: Foram excluídos valores iniciais e aqueles obtidos na época em que foi realizada a cintilografia de tireóide.

A figura 5 mostra a variação dos níveis séricos de T_4 livre durante o seguimento dos pacientes com HC. Nota-se que até os 4 anos de idade, há apenas medidas isoladas, pois o T_4 livre não era dosado rotineiramente no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR. A variação dos valores de T_4 livre é maior que a observada nos de T_4 total.

FIGURA 5 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE T_4 LIVRE DURANTE O SEGUIMENTO



5.2.2 Dados Sócio-econômicos

A distribuição dos pacientes conforme a renda familiar per capita está demonstrada na tabela 5 e a escolaridade dos pais, na tabela 6. Houve predomínio da renda familiar até dois salários-mínimos per capita e da escolaridade em nível fundamental (antigo 1º Grau) tanto para as mães quanto para os pais dos pacientes.

TABELA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME A RENDA FAMILIAR PER CAPITA (GRUPO A)

RENDA FAMILIAR ⁽¹⁾	n	%
≤ 0,5	20	33,4
0,5 - 1,0	17	28,3
1,0 - 2,0	15	25,0
> 2,0	8	13,3
TOTAL	60	100,0

(1) Em salário(s)-mínimo(s) per capita.

TABELA 6 – ESCOLARIDADE DOS PAIS (GRUPO A)

ESCOLARIDADE	PAI	MÃE
Analfabeto	5 (8,3%)	1 (1,7%)
Nível Fundamental	40 (66,7%)	42 (70,0%)
Nível Médio	12 (20,0%)	13 (21,7%)
Nível Superior	3 (5,0%)	4 (6,6%)
TOTAL	60 (100,0%)	60 (100,0%)

5.2.3 Avaliação Clínica e Laboratorial na Ocasão da Densitometria Óssea

As médias \pm DP da estatura, do peso e do IMC, com os respectivos escores-Z, dos pacientes do grupo A, na ocasião da densitometria óssea, estão apresentadas na tabela 7. A análise estatística não mostrou diferença significativa dos parâmetros avaliados entre meninas e meninos.

TABELA 7 – MEDIDAS DOS PACIENTES DO GRUPO A

PARÂMETRO	SEXO FEMININO (n = 40)	SEXO MASCULINO (n = 20)	p
Estatura (cm) ⁽¹⁾	137,1 \pm 13,3	135,0 \pm 9,6	⁽³⁾ 0,52
Escore-Z da estatura ⁽²⁾	-0,30 (-2,02 – +2,79)	-0,55 (-1,93 – +1,59)	⁽⁴⁾ 0,32
Peso (kg) ⁽¹⁾	34,8 \pm 10,2	31,8 \pm 6,5	⁽³⁾ 0,23
Escore-Z do peso ⁽²⁾	+0,28 (-1,72 – +2,34)	+0,16 (-1,87 – +1,20)	⁽⁴⁾ 0,40
IMC (kg/m ²) ⁽¹⁾	18,1 \pm 2,7	17,2 \pm 1,9	⁽³⁾ 0,20
Escore-Z do IMC ⁽²⁾	+0,36 (-1,78 – +2,22)	+0,34 (-1,72 – +1,66)	⁽⁴⁾ 0,51

(1) Média \pm DP.

(2) Mediana (mín. – máx.).

(3) Teste t de Student.

(4) Teste de Mann-Whitney.

As médias \pm DP das estaturas dos pais e os respectivos escores-Z da estatura são mostrados na tabela 8.

TABELA 8 – ESTATURA DOS PAIS (GRUPO A)

PARÂMETRO	MÃE	PAI
Estatura (cm) ⁽¹⁾	158,1 \pm 6,3	170,4 \pm 7,2
Escore-Z da estatura ⁽²⁾	-0,78 (-3,12 – +1,34)	-0,96 (-2,75 – +1,43)

(1) Média \pm DP.

(2) Mediana (mín. – máx.).

Ao aplicar-se o teste de Wilcoxon, observou-se que as meninas tinham escore-Z da estatura significativamente maior que os escores-Z da estatura de suas mães ($p = 0,007$) e de seus pais ($p = 0,001$) (figuras 6 e 7), assim como os meninos em relação às suas mães ($p = 0,01$) e aos seus pais ($p = 0,001$) (figuras 8 e 9).

FIGURA 6 – GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DAS MENINAS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DAS RESPECTIVAS MÃES

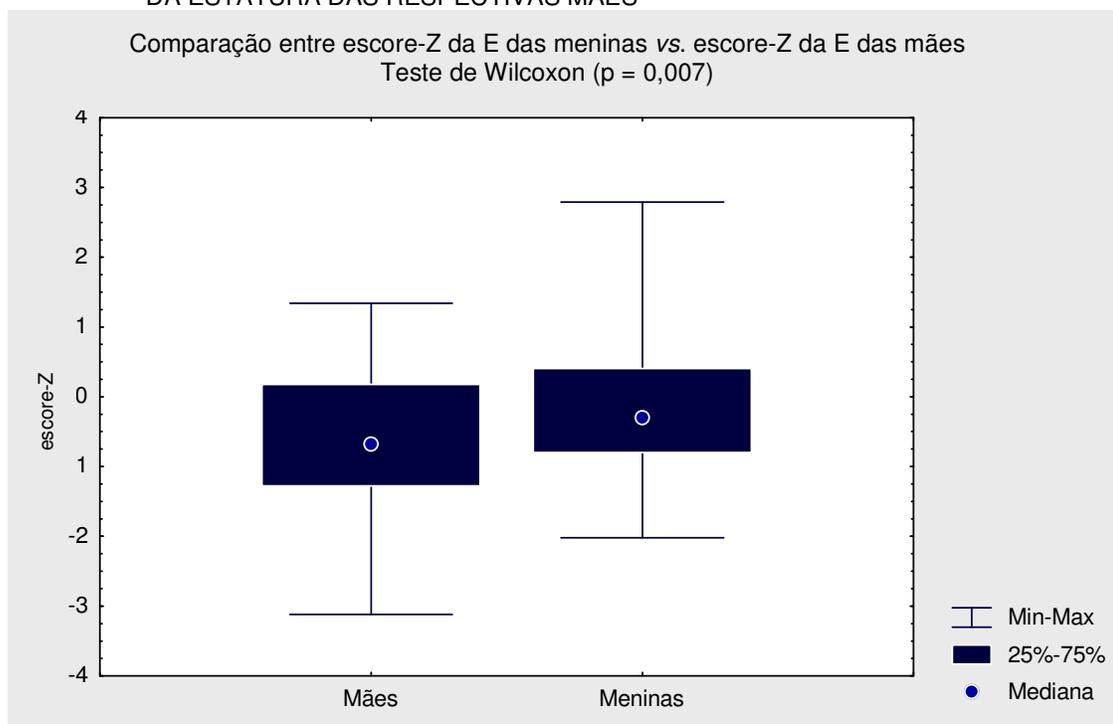


FIGURA 7 – GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DAS MENINAS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DOS RESPECTIVOS PAIS

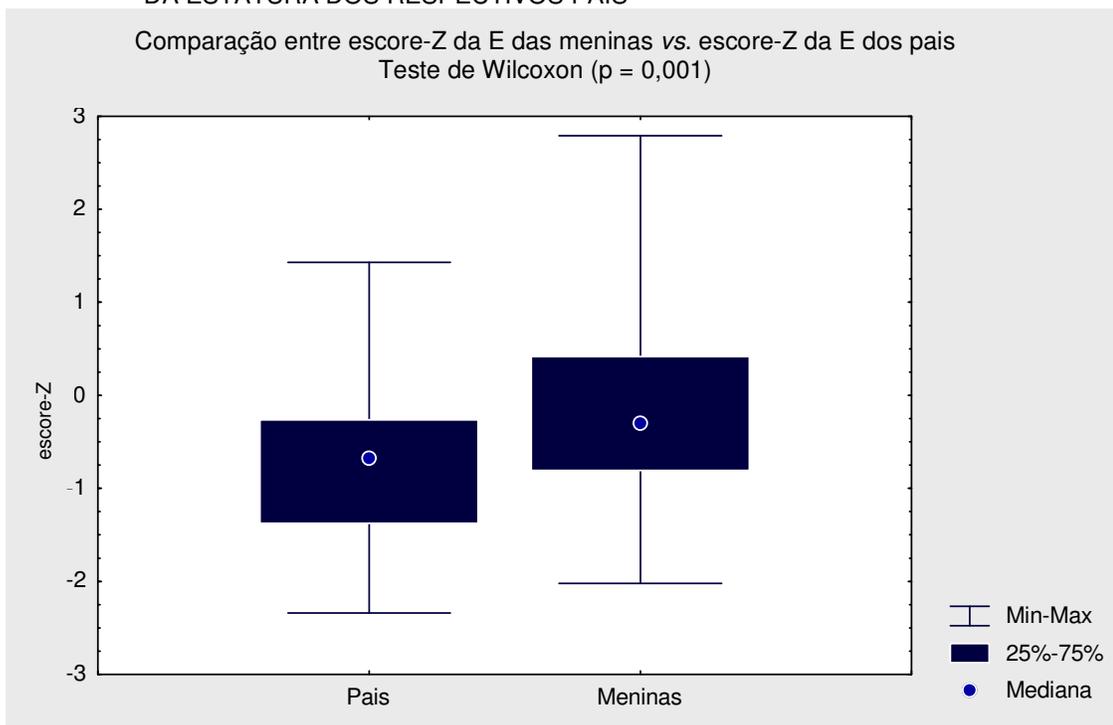


FIGURA 8 – GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DOS MENINOS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DAS RESPECTIVAS MÃES

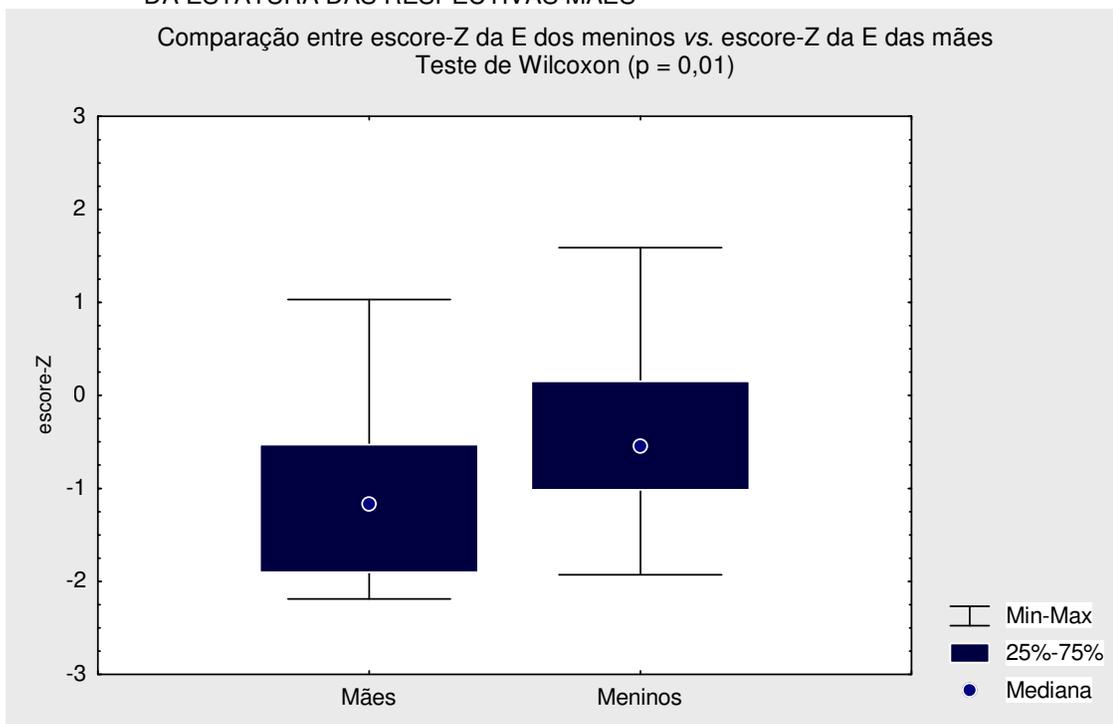
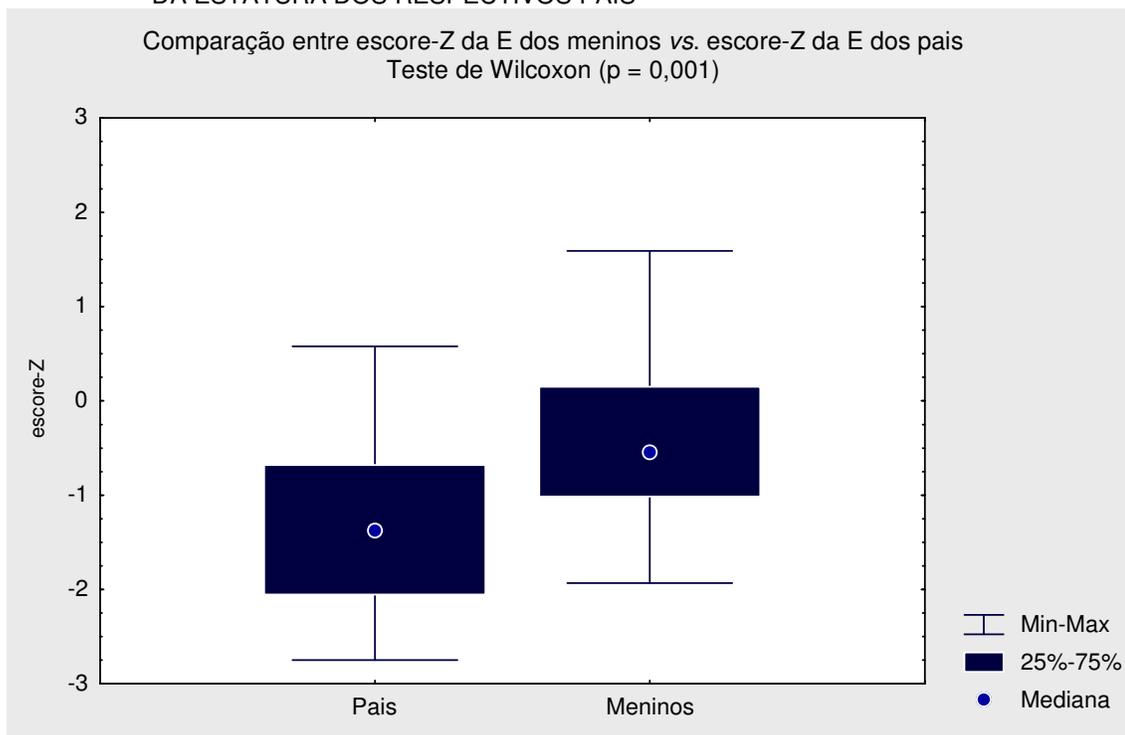


FIGURA 9 – GRÁFICO DE COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE-Z DOS MENINOS VS. ESCORE-Z DA ESTATURA DOS RESPECTIVOS PAIS



Vinte e três (38,4%) meninas e 18 (30%) meninos eram pré-púberes. A média de idade de início da puberdade foi de $10,0 \pm 1,2$ anos nas dezessete meninas, enquanto que dois meninos iniciaram a puberdade aos 10,0 e aos 10,6 anos. A distribuição dos pacientes com relação ao estágio puberal está apresentada na tabela 9.

TABELA 9 – ESTADIAMENTO MAMÁRIO E GENITAL CONFORME OS CRITÉRIOS DE TANNER (1962)

ESTÁDIO	MAMÁRIO ⁽¹⁾	GENITÁLIA ⁽²⁾
I	23 (38,4%)	18 (30,0%)
II	4 (6,7%)	-
III	3 (5,0%)	2 (3,3%)
IV	5 (8,3%)	-
V	5 (8,3%)	-
TOTAL	40 (66,7%)	20 (33,3%)

(1) Sexo feminino.

(2) Sexo masculino.

As médias \pm DP dos exames laboratoriais por ocasião da densitometria estão apresentados na tabela 10. Todos os pacientes apresentavam creatinina sérica normal. Em 26 pacientes (43,3%), a calcemia estava acima do limite da normalidade,

contudo todos tinham fosfatemia normal. A FA estava acima de 640 U/l em 15 pacientes (25%), dos quais 8 (13,33%) tinham cálcio ionizado maior que 1,27 mmol/l. Os resultados dos exames de cada paciente estão no apêndice 4.

TABELA 10 – RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS (GRUPO A)

DOSAGEM SÉRICA	RESULTADOS	n	VALORES DE REFERÊNCIA
Ca ²⁺ (mmol/l)	1,26 ± 0,04	59	1,15 - 1,27
Creatinina (mg/dl)	0,76 ± 0,10	60	F = 0,6 - 1,1 M = 0,7 - 1,2
Pi (mg/dl)	4,7 ± 0,5	58	Crianças: 4,0 - 7,0 Adultos: 2,7 - 4,5
FA (U/l)	554,7 ± 142,8	58	Até 15 anos: menor que 640
T ₄ total (µg/dl)	10,4 ± 2,5	59	4,5 - 12,5
T ₄ livre (ng/dl)	1,69 ± 0,30	59	Até 12 anos: 0,65 - 2,3 Maiores de 12 anos: 0,8 - 1,9
TSH (µU/ml)	⁽¹⁾ 1,7 (0,03 - 44,0)	59	0,4 - 4,0

(1) Mediana (mín. - máx.).

5.2.4 Densitometria Óssea

Os valores (média ± DP) de área corporal total (cm²), CMO (g) e DMO (g/cm²) foram 1180,95 ± 305,64, 959,53 ± 343,57 e 0,795 ± 0,075, respectivamente. Os resultados individuais podem ser vistos no apêndice 4.

5.3 CORRELAÇÕES ENTRE DMO, CMO E AS VARIÁVEIS ESTUDADAS

Não houve correlação entre peso de nascimento e DMO ($r = 0,31$) ou CMO ($r = 0,34$). Também não se encontrou correlação entre DMO e valores iniciais de TSH ($r = -0,13$) e T₄ total ($r = -0,24$), assim como entre CMO e estas variáveis (TSH inicial: $r = -0,21$ e T₄ total inicial: $r = -0,33$).

A DMO e o CMO aumentaram com a idade, principalmente quando se considerou a IO (figuras 10 a 13). Houve uma correlação positiva da DMO com a IC ($r = 0,60$) e com a IO ($r = 0,75$) e do CMO com a IC ($r = 0,72$) e com a IO ($r = 0,87$).

FIGURA 10 – GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE DMO E IDADE CRONOLÓGICA (GRUPO A)

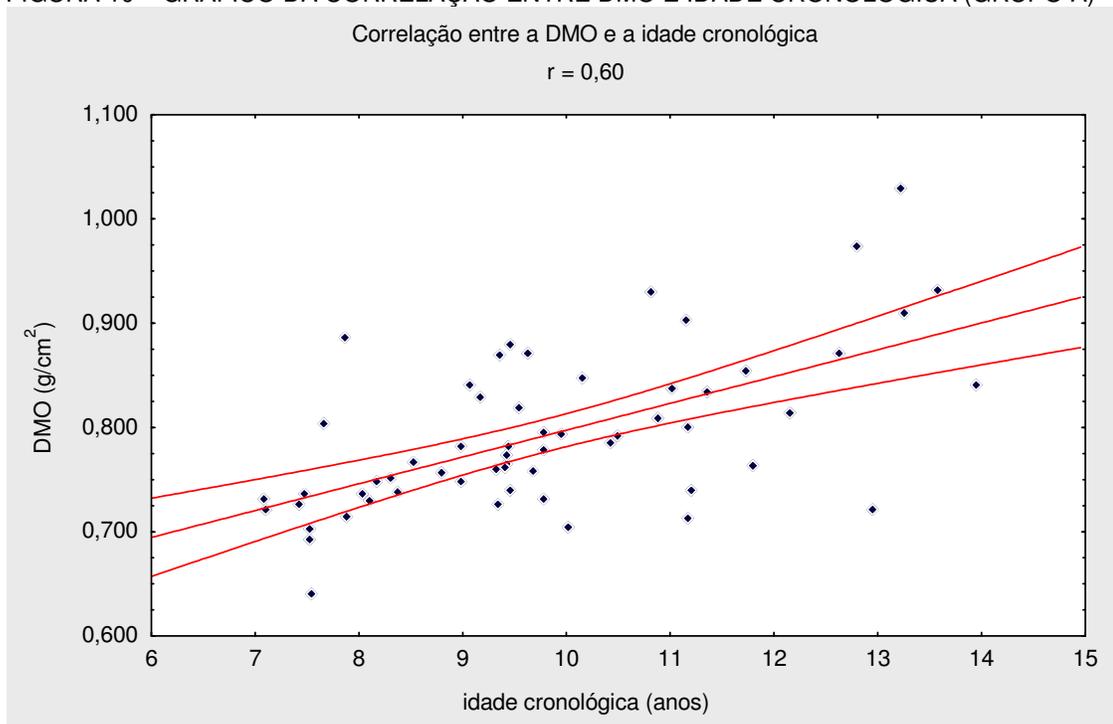


FIGURA 11 – GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE DMO E IDADE ÓSSEA (GRUPO A)

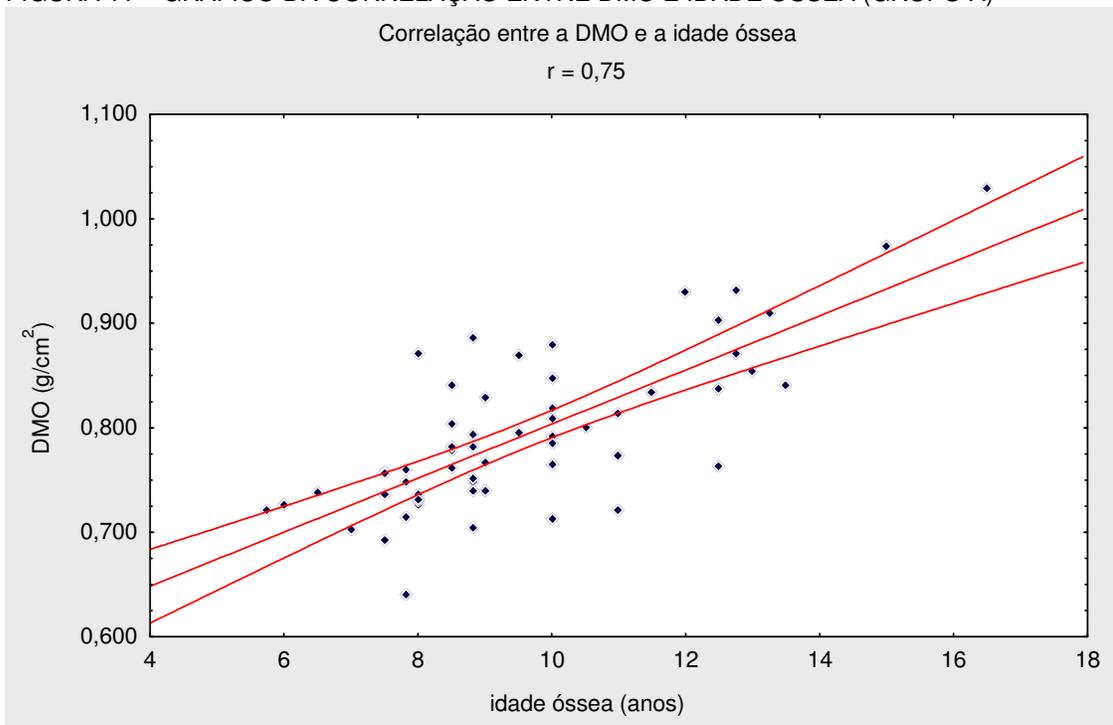


FIGURA 12 – GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE CMO E IDADE CRONOLÓGICA (GRUPO A)

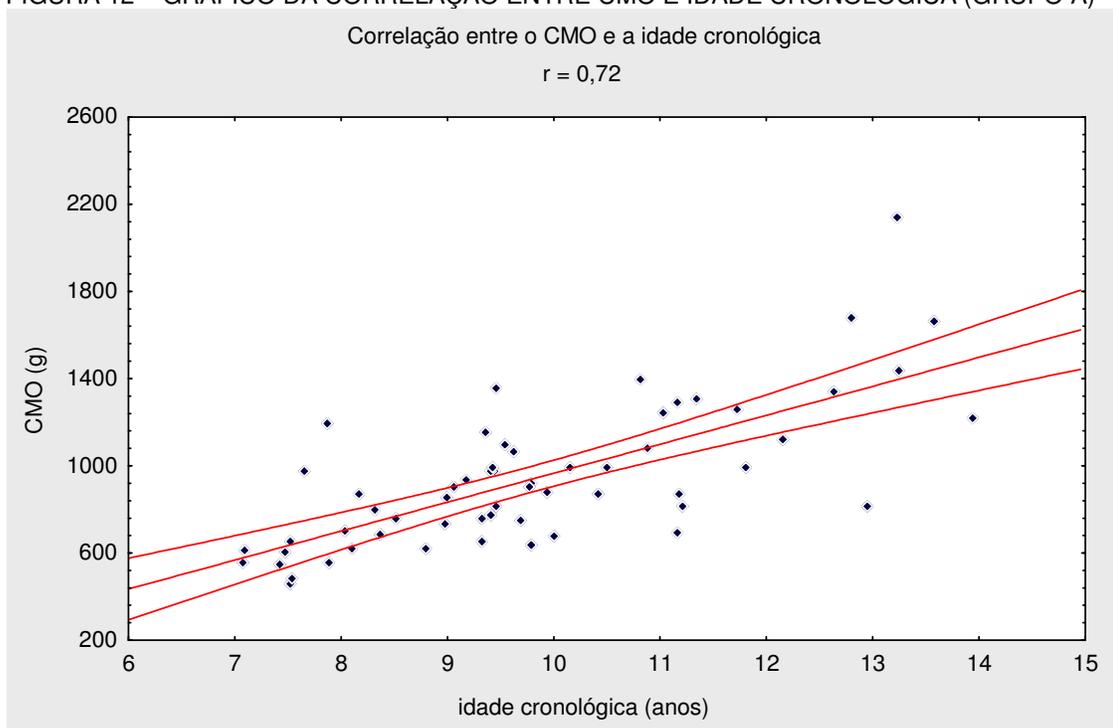
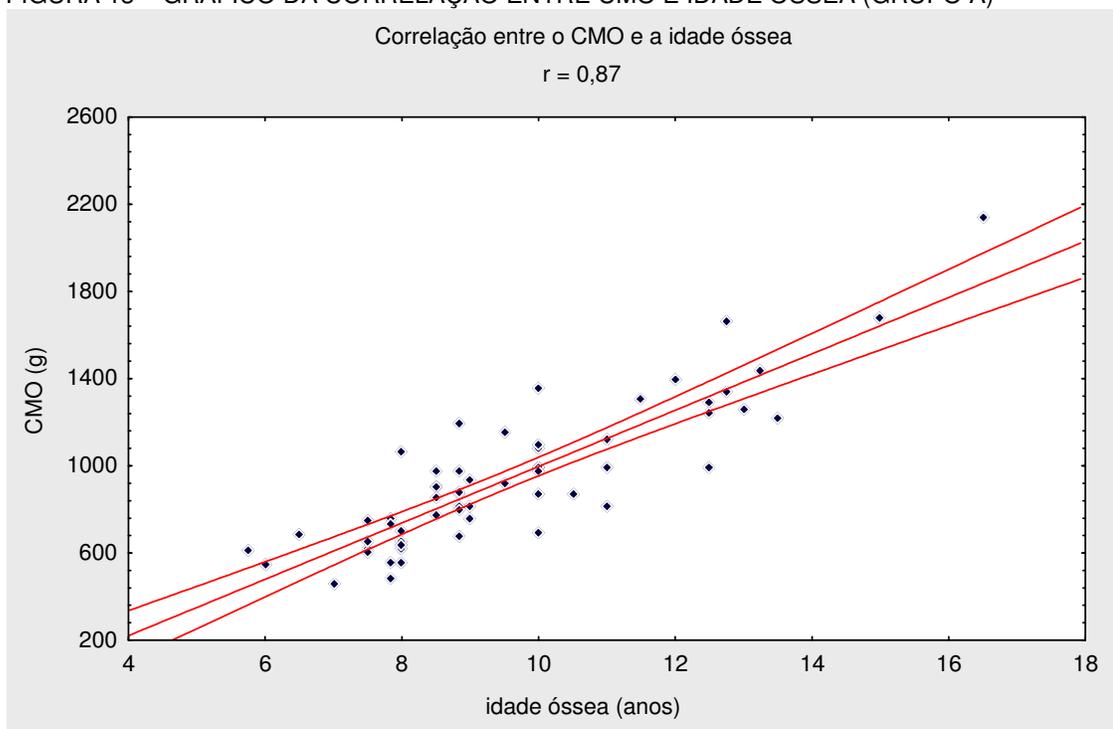


FIGURA 13 – GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE CMO E IDADE ÓSSEA (GRUPO A)



As figuras 14 e 15 mostram a variação da DMO de acordo com o gênero. Não houve diferença significativa de DMO entre os sexos, tanto ao se considerar todos os pacientes (meninas: $0,800 \pm 0,087$ vs. meninos: $0,786 \pm 0,049$ g/cm²; p = 0,52), quanto ao se considerar somente as crianças pré-púberes ($0,766 \pm 0,060$ vs. $0,780 \pm 0,047$ g/cm²; p = 0,44). O mesmo ocorreu ao se analisar o CMO (todas as meninas: $995,8 \pm 387,0$ vs. todos os meninos: $887,1 \pm 225,4$ g; p = 0,25; meninas pré-púberes: $802,7 \pm 220,7$ vs. meninos pré-púberes $846,4 \pm 198,1$ g; p = 0,51).

FIGURA 14 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DMO DE ACORDO COM O GÊNERO (GRUPO A)

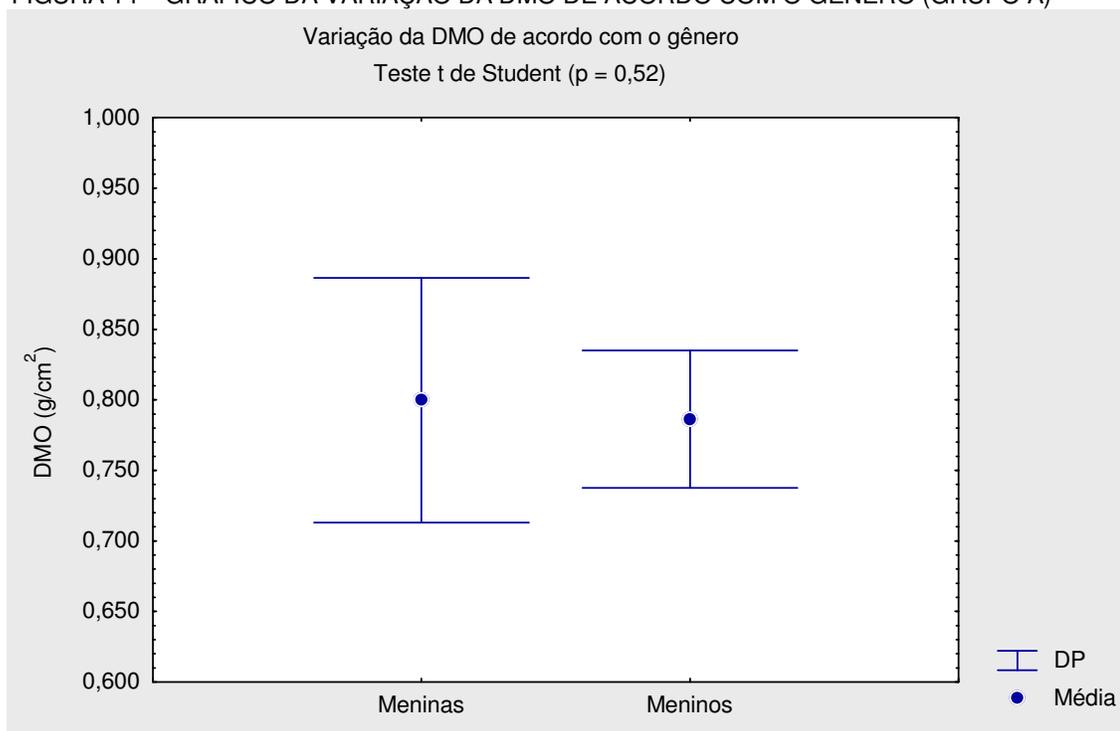
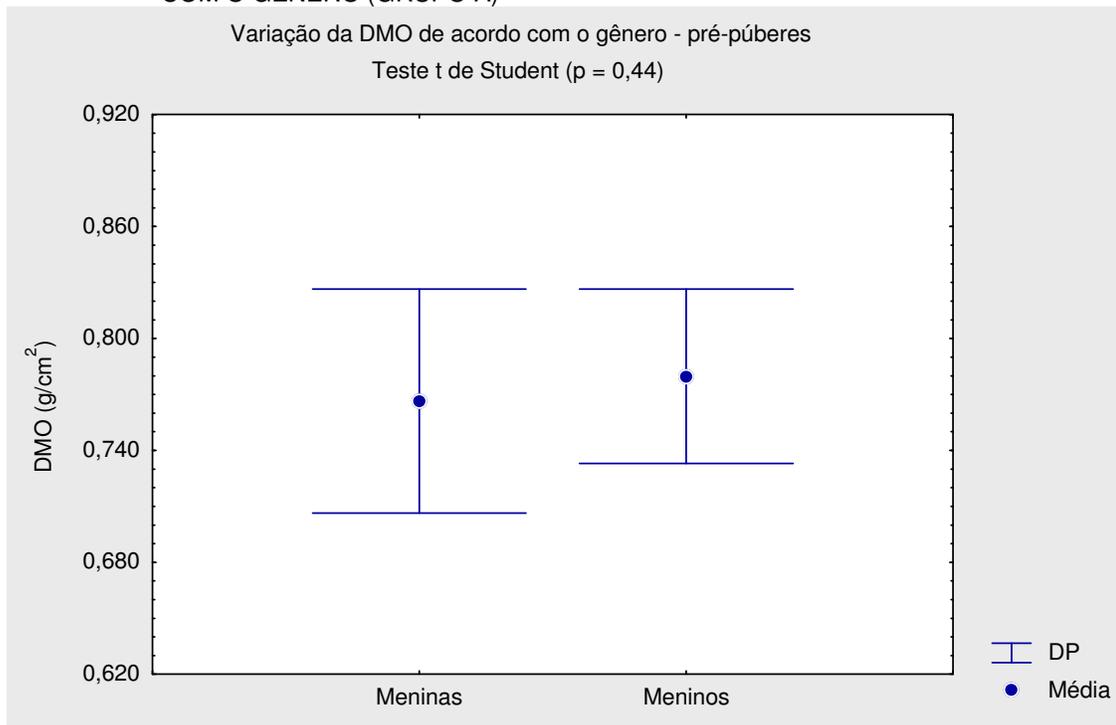


FIGURA 15 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DMO DOS PACIENTES PRÉ-PÚBERES DE ACORDO COM O GÊNERO (GRUPO A)



Não houve correlação significativa da DMO e do CMO com o grau de escolaridade materna (DMO: $p = 0,70$; CMO: $p = 0,85$) ou paterna (DMO: $p = 0,29$; CMO: $p = 0,30$) nem com a renda familiar per capita (DMO: $p = 0,40$; CMO: $p = 0,49$).

Não houve diferença significativa entre a DMO e o CMO dos pacientes que praticavam ou não atividade física regularmente nesta amostra (DMO: $p = 0,11$; CMO: $p = 0,32$).

Também não houve correlação significativa entre DMO e CMO com ingestão diária de cálcio ($r = 0,07$ e $r = 0,04$), dose média de l -T₄ ($r = 0,07$ e $r = 0,10$), nível médio de TSH ($r = -0,16$ e $r = -0,23$), T₄ total ($r = 0,01$ e $r = 0,05$) e T₄ livre ($r = -0,14$ e $r = -0,14$) durante todo o período de seguimento dos pacientes.

Não houve diferença significativa entre as médias de DMO e CMO em relação à etiologia do HC, como mostrado na tabela 11.

TABELA 11 – MÉDIA \pm DP DE DMO E CMO DOS PACIENTES CONFORME A ETIOLOGIA DO HC

PARÂMETRO	ECTOPIA (n = 26)	AGENESIA (n = 21)	DISORMONOGENESE (n = 9)	HIPOPLASIA (n = 4)
CMO (g)	949,62 \pm 409,31	972,93 \pm 302,89	974,90 \pm 221,23	919,15 \pm 422,38
DMO (g/cm ²)	0,793 \pm 0,092	0,801 \pm 0,060	0,791 \pm 0,053	0,794 \pm 0,105

NOTA: ANOVA – p = 0,98.

Houve correlação positiva tanto da DMO ($r = 0,72$) como do CMO ($r = 0,72$) com o IMC (figuras 16 e 17).

FIGURA 16 – GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE A DMO E O IMC (GRUPO A)

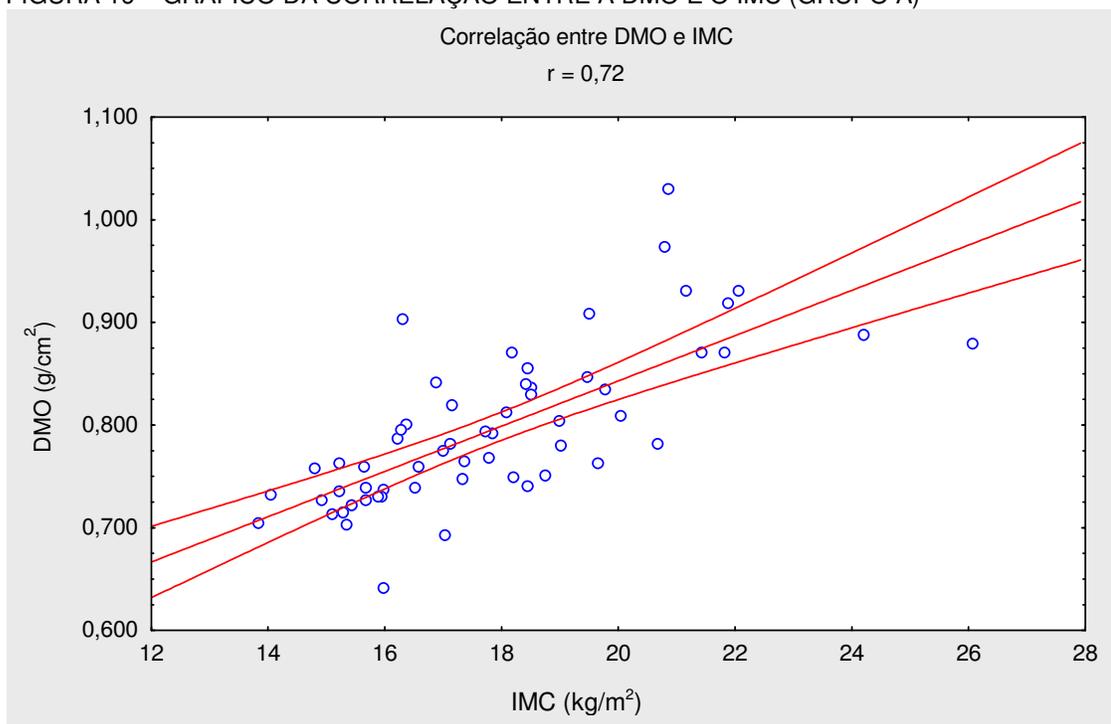
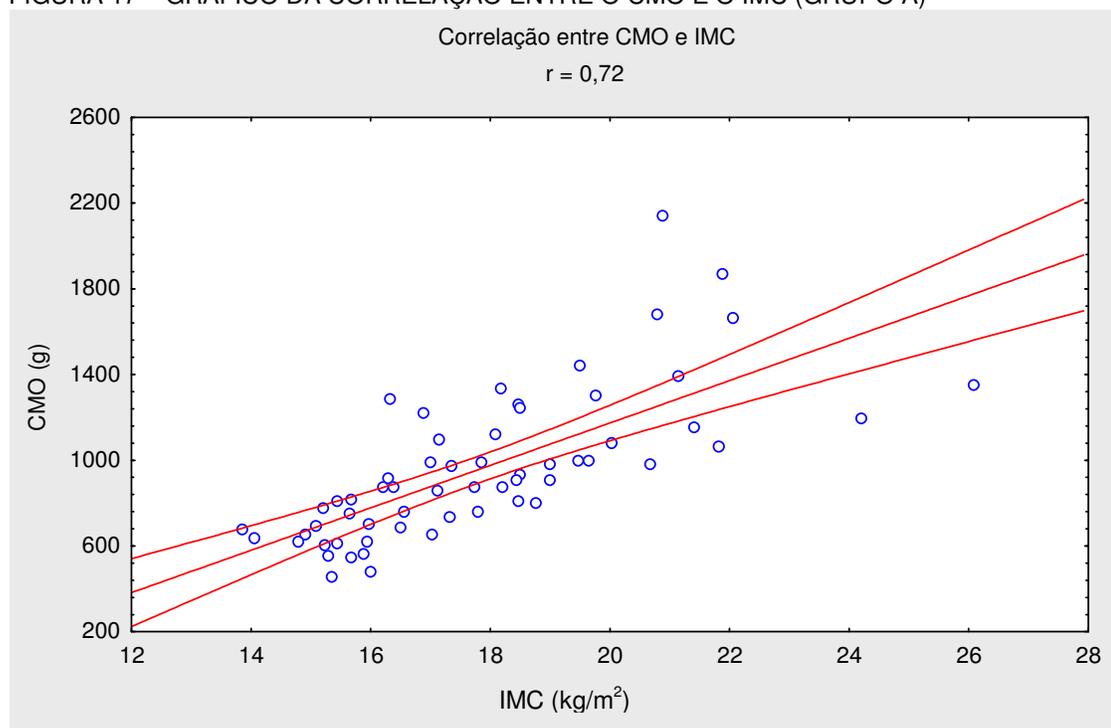


FIGURA 17 – GRÁFICO DA CORRELAÇÃO ENTRE O CMO E O IMC (GRUPO A)



Para analisar a influência da puberdade na aquisição da massa óssea, separou-se os pacientes de acordo com o sexo. As 23 meninas pré-púberes apresentaram DMO significativamente menor que as 17 meninas púberes ($0,766 \pm 0,060$ vs. $0,845 \pm 0,098$ g/cm²; p = 0,004), o mesmo ocorrendo em relação ao CMO ($802,7 \pm 220,7$ vs. $1256,9 \pm 414,9$ g; p < 0,001), conforme pode ser verificado nas figuras 18 e 19. A mesma análise não foi realizada com os pacientes do sexo masculino, porque o grupo púber era constituído por apenas dois pacientes.

Não houve correlação entre DMO e CMO e as seguintes variáveis: níveis de Ca⁺² (r = 0,01 e r = 0,06), Pi (r = -0,16 e r = -0,12) e FA (r = -0,29 e r = -0,24).

FIGURA 18 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DA DMO NO SEXO FEMININO DE ACORDO COM A PUBERDADE (GRUPO A)

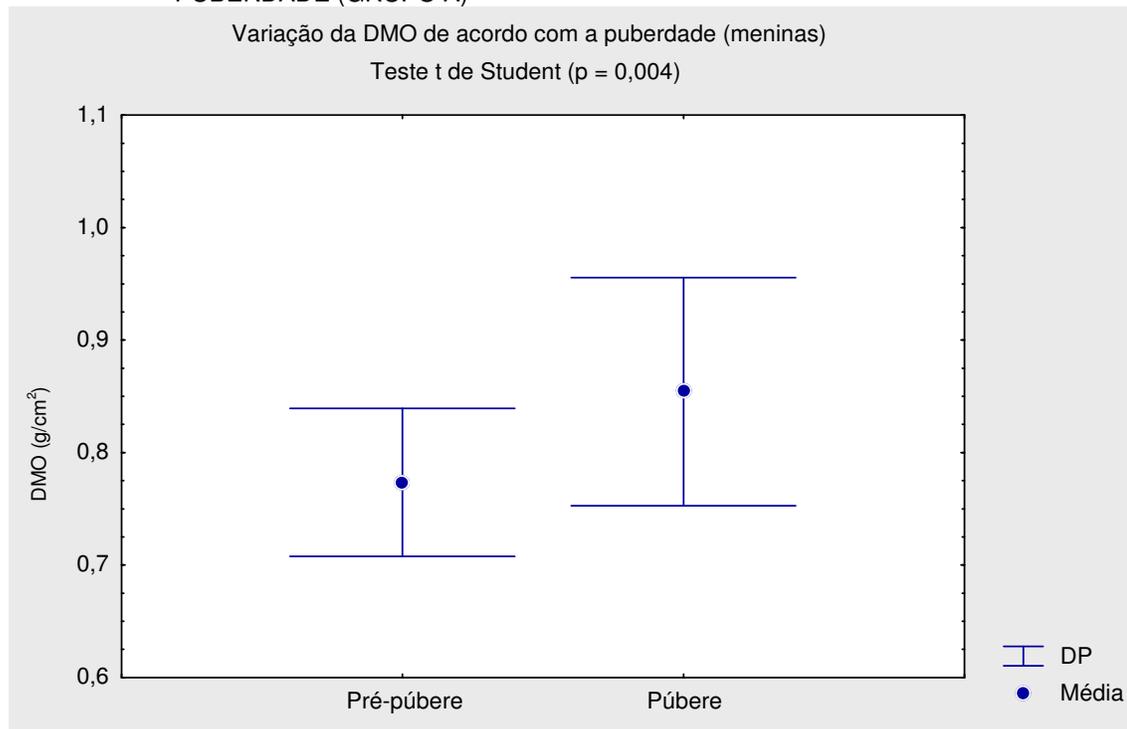
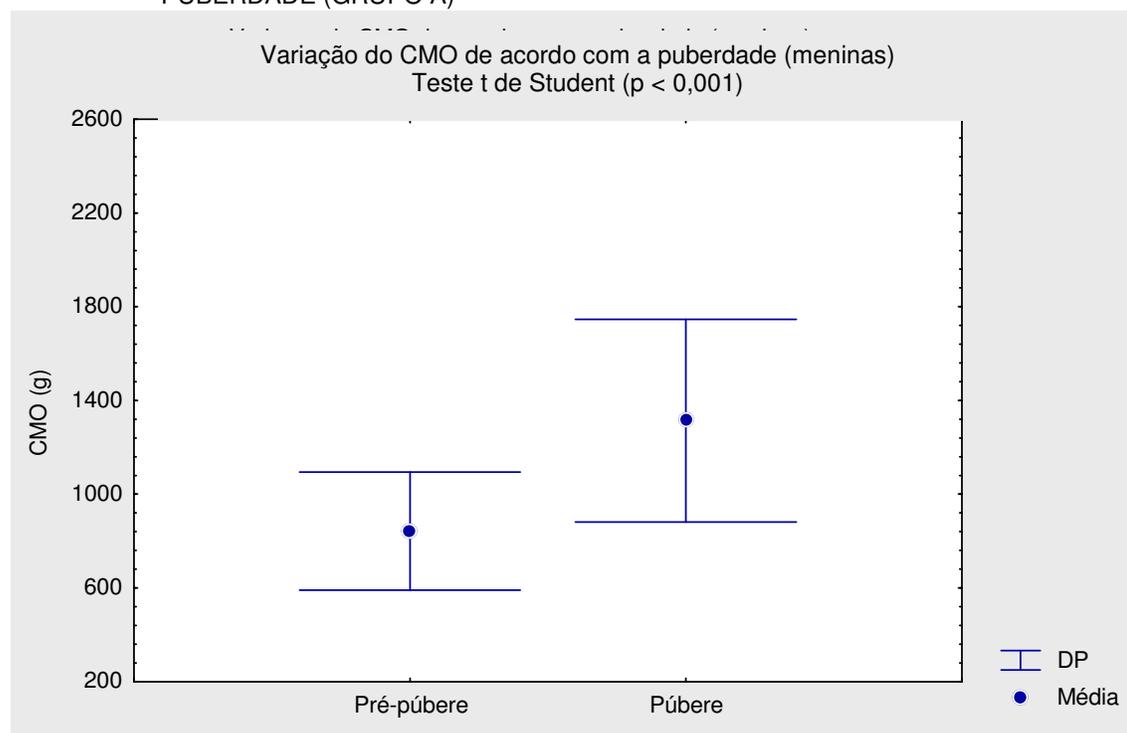


FIGURA 19 – GRÁFICO DA VARIAÇÃO DO CMO NO SEXO FEMININO DE ACORDO COM A PUBERDADE (GRUPO A)



5.4 CORRELAÇÕES ENTRE DMO, CMO E CALCEMIA

Vinte e seis pacientes (43,3%) tinham a calcemia acima do valor de referência (1,15 – 1,27 mmol/l), com média de $1,31 \pm 0,03$, variando de 1,28 a 1,40. Em 33 pacientes, a calcemia era normal, com média de $1,23 \pm 0,03$. Entretanto, não houve diferença nos parâmetros analisados entre os pacientes com calcemia normal e aqueles com hipercalcemia (tabela 12). Também não se observou diferença significativa em relação à etiologia do HC ($p = 0,93$). Acrescenta-se que as amostras de sangue foram coletadas em meses e estações variadas do ano e os pacientes não foram separados de acordo com a estação do ano, devido ao tamanho da amostra deste estudo.

Os responsáveis de apenas dez (38,5%) dos 26 pacientes com calcemia elevada relataram uso de vitamina D no primeiro ano de vida.

TABELA 12 – COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM CALCEMIA NORMAL E HIPERCALCEMIA

PARÂMETRO	PACIENTES COM CALCEMIA NORMAL (n=33)	PACIENTES COM HIPERCALCEMIA (n=26)	p
IC (anos)	$9,5 \pm 1,7$	$10,2 \pm 1,9$	⁽¹⁾ 0,16
IO (anos)	$9,0 \pm 2,1$	$10,4 \pm 2,1$	⁽¹⁾ 0,01
Pré-púberes : púberes	26 : 7	15 : 11	..
Ca ⁺² (mmol/l)	$1,23 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,03$	⁽¹⁾ < 0,001
Pi (mg/dl)	$4,8 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,5$	⁽¹⁾ 0,71
Creat. (mg/dl)	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	⁽¹⁾ 0,52
FA (U/l)	$547,2 \pm 147,1$	$571,9 \pm 136,4$	⁽¹⁾ 0,52
T ₄ total (µg/dl)	$13,2 \pm 1,1$	$12,8 \pm 1,4$	⁽¹⁾ 0,17
T ₄ livre (ng/dl)	$1,66 \pm 0,14$	$1,66 \pm 0,20$	⁽²⁾ 0,97
TSH (µU/ml)	$6,1 \pm 3,1$	$5,3 \pm 2,6$	⁽²⁾ 0,29
Dose de l-T ₄ (µg/kg/dia)	$5,6 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,9$	⁽¹⁾ 0,12
Ingestão de cálcio (mg/dia)	$813,7 \pm 492,6$	$877,2 \pm 434,0$	⁽¹⁾ 0,61
CMO (g)	$893,9 \pm 333,6$	$1008,0 \pm 312,5$	⁽¹⁾ 0,18
DMO (g/cm ²)	$0,784 \pm 0,072$	$0,805 \pm 0,078$	⁽¹⁾ 0,28

(1) Teste t de Student.

(2) Teste de Mann-Whitney.

Não houve correlação, tanto nos pacientes com calcemia normal como naqueles com hipercalcemia, entre os níveis de Ca⁺² e os de TSH (calcemia normal: $r = 0,01$; hipercalcemia: $r = 0,25$), de T₄ total ($r = 0,08$; $r = 0,19$) e de T₄ livre ($r = 0,29$; $r = -0,15$).

5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS A E B

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as idades cronológicas das crianças do grupo A ($9,9 \pm 1,8$ anos) e grupo B ($10,4 \pm 2,1$ anos) ($p = 0,22$).

Não se verificou, da mesma forma, diferença estatisticamente significativa entre as idades ósseas das crianças do grupo A ($9,6 \pm 2,2$ anos) e grupo B ($10,4 \pm 2,6$ anos) ($p = 0,18$).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os sexos, predominando em ambos os grupos crianças do sexo feminino (cerca de 2:1).

A ingestão diária de cálcio foi semelhante entre os grupos ($851,2 \pm 466,9$ vs. $955,4 \pm 482,4$ mg/dia; $p = 0,33$). As crianças do grupo A com ingestão adequada de cálcio ingeriram, em média, $1342,8 \pm 385,7$ mg/dia, enquanto que no grupo B, esta média foi $1376,3 \pm 270,1$ mg/dia ($p = 0,79$). Aquelas com ingestão inadequada no grupo A ingeriram, em média, $586,5 \pm 233,7$ mg/dia e, as do grupo B, $639,7 \pm 342,5$ mg/dia ($p = 0,50$).

Não se observou diferença significativa na prática regular de atividade física entre os grupos (teste qui-quadrado de Pearson – $p = 0,13$).

Em ambos os grupos houve predomínio de escolaridade materna e paterna em nível fundamental (cerca de 70%) ($p = 0,31$) e a renda familiar per capita também foi semelhante nos dois grupos, predominando a renda inferior a dois salários-mínimos per capita (tabela 13).

TABELA 13 – RENDA FAMILIAR NOS GRUPOS A E B

RENDA FAMILIAR ⁽¹⁾	GRUPO A (n = 60)	GRUPO-B (n = 28)
≤ 0,5	20 (33,4%)	8 (28,7%)
0,5 – 1,0	17 (28,3%)	9 (32,1%)
1,0 – 2,0	15 (25,0%)	9 (32,1%)
> 2,0	8 (13,3%)	2 (7,1%)
TOTAL	60 (100,0%)	28 (100,0%)

NOTA: Teste qui-quadrado para tendências lineares – $p = 0,98$.

(1) Em salário(s)-mínimo(s) per capita.

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre o escore-Z do peso, da estatura e do IMC dos indivíduos de ambos os grupos (tabela 14).

TABELA 14 – COMPARAÇÃO ENTRE ESCORES-Z [MEDIANA (MÍN. – MÁX.)] DOS INDIVÍDUOS DOS GRUPOS A E B

PARÂMETRO	GRUPO A (n = 60)	GRUPO B (n = 28)	p ⁽¹⁾
Escore-Z do peso	+0,21 (-1,87 – +2,34)	+0,32 (-1,83 – +1,83)	0,78
Escore-Z da estatura	-0,36 (-2,02 – +2,79)	-0,32 (-1,55 – +1,55)	0,98
Escore-Z do IMC	+0,35 (-1,78 – +2,22)	+0,21 (-1,97 – +1,94)	0,98

(1) Teste de Mann-Whitney.

Diferença entre os grupos também não foi observada em relação ao estadiamento puberal das mamas (aproximadamente 50% pré-púberes; $p = 0,60$) ou da genitália masculina (cerca de 90% pré-púberes).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao CMO ($959,53 \pm 343,57$ vs. $1080,68 \pm 402,58$ g; $p = 0,14$), embora com uma tendência de maior CMO vista nas crianças do grupo B. Também não se encontrou diferença em relação à área corporal total ($1180,95 \pm 305,64$ vs. $1268,67 \pm 349,12$ cm²; $p = 0,23$). Entretanto, observou-se maior DMO entre as crianças do grupo B (grupo A: $0,795 \pm 0,075$ vs. grupo B: $0,832 \pm 0,092$ g/cm²; $p = 0,04$) (tabela 15).

TABELA 15 – COMPARAÇÃO ENTRE RESULTADOS DE ÁREA, CMO E DMO CORPORAL TOTAL DOS INDIVÍDUOS DOS GRUPOS A E B

PARÂMETRO	GRUPO A (HC) (n = 60)	GRUPO B (CONTROLE) (n = 28)	p ⁽¹⁾
Área (cm ²)	$1180,95 \pm 305,64$	$1268,67 \pm 349,12$	0,23
CMO (g)	$959,53 \pm 343,57$	$1080,68 \pm 402,58$	0,14
DMO (g/cm ²)	$0,795 \pm 0,075$	$0,832 \pm 0,092$	0,04

(1) Teste t de Student.

Os resultados obtidos individualmente estão nos apêndices 4 (grupo A) e 5 (grupo B).

5.6 REGRESSÃO MÚLTIPLA

Quando se utiliza o modelo de regressão múltipla para identificar as variáveis relacionadas com a variabilidade do CMO, considerando dose média de *l*-T₄, ingestão de cálcio, prática regular de exercícios físicos e puberdade, observa-se que, no grupo A, a puberdade é a principal variável relacionada ao CMO, com um coeficiente de determinação de 0,59. Deste modo, pode-se dizer que 59% da variabilidade do CMO nesta amostra é determinada pela variação da puberdade. Quando a análise é feita

com todos os indivíduos (grupos A e B), o resultado é semelhante ($R = 0,59$).

Para a DMO as variáveis selecionadas são a puberdade, com um coeficiente de determinação de 0,44, e prática regular de atividade física, elevando o coeficiente de determinação para 0,47.

6 DISCUSSÃO

Embora seja freqüentemente demonstrado que os HT podem ter influência no metabolismo do cálcio e na integridade esquelética (MOSEKILDE *et al.*, 1977; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990; DIAMOND; NERY; HALES, 1991; FRANKLYN *et al.*, 1992; UZZAN *et al.*, 1996; HARVEY *et al.*, 2002; BASSETT; WILLIAMS, 2003), há poucos estudos em crianças e adolescentes com HC (TAU *et al.*, 1986; WEBER *et al.*, 1995; KOOH *et al.*, 1996; LÉGER *et al.*, 1997; VERROTTI *et al.*, 1998; PITUKCHEEWANONT *et al.*, 2004) .

Neste estudo, foram avaliados 60 pacientes de $9,9 \pm 1,8$ anos de idade com HC diagnosticado por triagem neonatal e tratado com *l*-T₄ desde $32,8 \pm 19,9$ dias de vida, com dose inicial de $11,7 \pm 1,8$ µg/kg/dia e média de $5,5 \pm 0,8$ µg/kg/dia.

Todos os pacientes tiveram controle laboratorial adequado, o que se refletiu no crescimento, uma vez que os escores-Z da estatura das meninas e dos meninos foram significativamente maiores que os escores-Z da estatura das mães e dos pais.

Conforme descrito na literatura (GLASTRE *et al.*, 1990; CARRASCOSA *et al.*, 1996; FONSECA *et al.*, 2001), a DMO e o CMO aumentaram com a idade e não houve diferença entre os sexos, possivelmente devido ao predomínio de crianças pré-púberes nesta amostra, pois, como GLASTRE *et al.* (1990), BONJOUR *et al.* (1991) e BRANDÃO (1999) já demonstraram, não existe diferença significativa na massa óssea entre os sexos no período pré-pubertário.

Hipertireoidismo é descrito como fator de risco para osteoporose (FALLON *et al.*, 1983; BARAN, 1994; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001; LAKATOS, 2003). Alguns estudos sugeriram que adultos recebendo doses altas de *l*-T₄ poderiam estar sob risco de excessiva perda óssea, principalmente quando eram utilizadas doses supressivas do TSH, como nos casos de câncer de tireóide (ROSS *et al.*, 1987; PAUL *et al.*, 1988; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990; DIAMOND; NERY; HALES, 1991); porém, as metanálises de FABER e GALLOE (1994) e UZZAN *et al.* (1996) não demonstraram nenhum efeito negativo da terapia supressiva com *l*-T₄ sobre a integridade esquelética. Por sua vez, o estudo em ratos realizado por SIMSEK *et al.* (2003) mostrou que o hipertireoidismo, mesmo iatrogênico e na ausência de doença auto-imune, poderia ter efeitos deletérios sobre o esqueleto mediados por citocinas e que persistiriam mesmo após o restabelecimento do eutireoidismo. No entanto, em

crianças e adolescentes, os resultados são conflitantes: enquanto a maioria dos estudos mostrou que o tratamento prolongado com *l*-T₄ em crianças com HC (KOOH *et al.*, 1996; LÉGER *et al.*, 1997; SALERNO *et al.*, 2004; PITUKCHEEWANONT *et al.*, 2004), bócio difuso (TUMER *et al.*, 1999) ou tireoidite de Hashimoto (SAGGESE *et al.*, 1996) não afetava a massa óssea, RADETTI *et al.* (1993) demonstraram uma significativa diminuição da DMO em crianças e adolescentes em uso de *l*-T₄ no tratamento de bócio endêmico, câncer de tireóide e tireoidite de Hashimoto.

No presente estudo, as crianças e adolescentes com HC apresentaram DMO significativamente mais baixa que o grupo-controle e, embora a dose média de *l*-T₄ (5,5 ± 0,8 µg/kg/dia) seja maior que a atualmente recomendada para adultos jovens (SINGER *et al.*, 1995) e crianças de 6 a 14 anos (DUSSAULT; FISHER³³, citado na Portaria nº 848 do Ministério da Saúde, BRASIL, 2002) e o nível médio de T₄ total (13,1 ± 1,2 µg/dl) esteja ligeiramente acima do limite superior da normalidade, em geral o TSH não estava suprimido. Poder-se-ia especular que o tratamento com doses de *l*-T₄ discretamente maiores pudesse refletir nos valores de DMO dos pacientes deste estudo em relação ao grupo-controle, uma vez que, conforme a metanálise de UZZAN *et al.* (1996), o excesso de HT aumenta o *turnover* ósseo e diminui a massa óssea. Como não foi dosado T₄ total nas crianças do grupo-controle, a relação entre DMO e valor de T₄ total no grupo A é hipotética, pois não se encontrou correlação entre as médias da dose de *l*-T₄, TSH, T₄ total e T₄ livre durante todo o seguimento e as médias de DMO e CMO dos pacientes.

Este achado não está de acordo com o que foi encontrado por KOOH *et al.* (1996) e LÉGER *et al.* (1997), que utilizaram o mesmo aparelho (Hologic QDR 1000 W). Entretanto, estes autores avaliaram apenas a DMO da coluna lombar e do fêmur num número menor de crianças. Assim como estes, outros estudos em crianças e adolescentes com HC não utilizaram densitometria óssea corporal total pela DXA que, conforme mencionado na seção 3.4.2.1, foi validada e considerada, até o momento, como a melhor forma de avaliar o estado mineral ósseo durante o crescimento e a maturação sexual (ELLIS *et al.*, 1994; MOLGAARD *et al.*, 1997; KOO; MASSOM; WALTERS²¹, citado por TORTOLANI; MCCARTHY; SPONSELLER, 2002). Por isso, a

²¹ KOO; MASSOM; WALTERS, *op. cit.* p. 25.

³³ DUSSAULT, J. H.; FISHER, D. A. Hypothyroidism in infants and children. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R.D. **Werner and Ingbar's The Thyroid**. Philadelphia: Lippincott, 1991.

comparação dos resultados obtidos nos pacientes desta amostra com os da literatura fica prejudicada.

No entanto, SALERNO *et al.* (2004) encontraram redução da DMO da coluna lombar em 13,5% dos adolescentes estudados pela DXA e 38% deles ao realizar QUS da segunda a quinta falange proximal da mão não-dominante, considerando o escore-Z menor que -1 DP como padrão, apesar de ainda não existir um consenso para uso deste método em pacientes nesta faixa etária. Os resultados obtidos nesta amostra não são comparáveis aos do trabalho de SALERNO *et al.* (2004), dadas as diferenças de métodos utilizados e a faixa etária dos pacientes.

Assim como no presente estudo, KOOH *et al.* (1996), LÉGER *et al.* (1997), SALERNO *et al.* (2004) e PITUKCHEEWANONT *et al.* (2004), também não encontraram diferença significativa de DMO em relação à etiologia do HC e doses elevadas de $I-T_4$ não tiveram influência sobre a massa óssea.

A DMO e o CMO dos pacientes incluídos neste estudo aumentaram conforme o aumento do IMC e, de acordo com FROST (1997) e KISS (2002), adultos obesos tendem a ter maior DMO, apesar de que isto só ocorre quando o indivíduo obeso não é sedentário. Como os escores-Z de peso e IMC foram semelhantes entre os pacientes e os controles, obesidade não pode ser considerada como determinante de maior DMO entre os indivíduos do grupo B.

A importância dos esteróides sexuais, principalmente dos estrogênios, na aquisição da massa óssea, já foi descrita na literatura (SLEMENDA *et al.*, 1994; BOOT *et al.*, 1997; SOYKA; FAIRFIELD; KLIBANSKI, 2000) e, em acordo com este achado, neste estudo, as meninas púberes apresentaram DMO e CMO mais altos que as meninas pré-púberes. A influência da puberdade no sexo masculino não foi analisada, devido à presença de apenas dois meninos púberes na amostra. Entretanto, como o número de crianças púberes e pré-púberes foi semelhante nos grupos A e B, a puberdade não foi o fator relacionado à maior DMO entre os controles.

O sedentarismo está entre os fatores de risco para a aquisição de um menor pico de massa óssea (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001). Apesar de 76,7% dos pacientes com HC (grupo A) não praticarem atividade física regularmente, não houve diferença entre os grupos A e B, também não sendo esta a variável determinante da menor média de DMO no grupo A. Da mesma forma, o

nível de escolaridade dos pais e a renda familiar per capita foi semelhante entre os grupos, não sendo o fator sócio-econômico o responsável pela redução de DMO observada nestes pacientes.

Ingestão de cálcio já foi correlacionada à DMO em crianças e adolescentes. Estudos têm demonstrado que dieta pobre em cálcio pode afetar a aquisição de massa óssea, enquanto que aumento da DMO foi observado ao se utilizar suplementos de cálcio (CHAN, 1991; BONJOUR *et al.*, 1997). Assim como no estudo de SALERNO *et al.* (2004), a maioria (65%) dos pacientes desta amostra tinha ingestão diária de cálcio inferior à quantidade atualmente recomendada, mas não se encontrou DMO mais baixa nas crianças que ingeriam menos cálcio, achado semelhante ao de SALERNO *et al.* (2004) e diferente do de LÉGER *et al.* (1997), que encontraram DMO mais baixa nas crianças com HC que ingeriam menos cálcio, apesar de que elas também tinham menor peso corporal e níveis de 25-OH-D₃ mais baixos do que as crianças com DMO normal. No entanto, no presente estudo, a ingestão foi semelhante entre os grupos, também não sendo a ingestão inadequada de cálcio a determinante da menor DMO do grupo A em relação ao grupo B.

Hipercalcemia já foi descrita tanto no hipertireoidismo como no hipotireoidismo, este último geralmente limitado a crianças (NAYLOR²⁶; JEUNE; MULLER²⁷; JOB *et al.*²⁸ e ROYER; MATHIEU; BALSAN²⁹ citados por TAU *et al.*, 1986). Também foi descrita durante o tratamento do hipotireoidismo com *l*-T₄ em crianças (JEUNE; MULLER²⁷; JOB; RIBIERE; RADOUAL³⁴; JOB *et al.*²⁸ e ROYER; MATHIEU; BALSAN²⁹, citados por TAU *et al.*, 1986).

Hipercalcemia foi relatada por TAU *et al.* (1986), em cinco crianças com HC antes do início do tratamento, havendo correlação positiva com os níveis de T₄ total e T₄ livre, mas não com os de TSH, 1,25(OH)₂D₃, 25-OH-D₃ e 24,25(OH)₂D₃. Após o início de *l*-T₄, três pacientes (de 25 estudados) apresentavam hipercalcemia após um mês, três (de 19) após três meses e um (de 17) após seis meses de tratamento,

²⁶ NAYLOR, *op. cit.* p. 31.

²⁷ JEUNE; MULLER, *op. cit.* p. 31.

²⁸ JOB *et al.*, *op. cit.* p. 31.

²⁹ ROYER; MATHIEU; BALSAN, *op. cit.* p. 31.

³¹ HOOFT; VERMASSEN, *op. cit.* p. 34.

³⁴ JOB, J. C.; RIBIERE, M.; RADOUAL, J. Hypercalcemie, hypercalcurie et diminution du pouvoir concentrateur du rein au cours du traitement de l'hypothyroïdie congénitale. **Arch Fr Pédiatr**, v. 20, p. 1033-1050, Nov. 1963.

havendo correlação positiva entre calcemia e T_4 total com um mês de tratamento, mas sem correlação posteriormente. A presença de hipercalcemia limitou-se às crianças que recebiam suplementos contendo vitamina D e a concentração média de cálcio total foi significativamente maior ($p < 0,05$) após três e seis meses de tratamento no grupo que recebia suplementos em comparação ao grupo que não os recebia. No entanto, não houve correlação entre calcemia e níveis de $1,25(OH)_2D_3$ e $25-OH-D_3$, não se podendo atribuir o aumento da calcemia à suplementação de vitamina D (TAU *et al.*, 1986). Em 1995, WEBER e colaboradores descreveram aumento dos níveis de cálcio total, mas não de cálcio ionizado, em dezoito pacientes com HC, havendo correlação positiva com os níveis de T_4 livre e T_3 livre aos 36 meses de vida. Assim como TAU *et al.* (1986), WEBER *et al.* (1995) também não atribuíram a hipercalcemia à suplementação de vitamina D, porque todos os pacientes haviam recebido vitamina D no primeiro ano de vida.

Neste estudo, 26 pacientes, cuja média de idade foi de $10,2 \pm 1,9$ anos, apresentaram hipercalcemia discreta ($1,31 \pm 0,03$ mmol/l), a qual não teve correlação com T_4 total e T_4 livre, diferentemente do encontrado pelos autores anteriormente citados. Também não se evidenciou correlação da hipercalcemia com a etiologia do HC, nem com a DMO e o CMO. Embora hipercalcemia já tenha sido previamente descrita em crianças mais jovens com HC (TAU *et al.*, 1986; WEBER *et al.*, 1995; VERROTTI *et al.*, 1998), sua patogênese ainda não foi esclarecida. No entanto, os achados deste estudo sugerem que crianças maiores portadoras de HC poderão desenvolver hipercalcemia discreta no curso do tratamento com $l-T_4$, sem alterações dos níveis de Pi, com ou sem aumento da FA. Como a hipercalcemia diminui a secreção de PTH, este hormônio não pode ser responsabilizado pelo aumento da reabsorção óssea e conseqüente diminuição da DMO. De acordo com MOSEKILDE, ERIKSEN e CHARLES (1990), o aumento da reabsorção óssea seria um efeito do excesso de HT, não um efeito do PTH. Com a diminuição dos níveis deste hormônio, haveria menor hidroxilação renal da $25-OH-D_3$ a $1,25(OH)_2D_3$, com prejuízo da absorção intestinal de cálcio, conforme descrito na literatura (BOUILLON; MULS; DE MOOR, 1980; BIJLSMA *et al.*, 1983; MOSEKILDE; ERIKSEN; CHARLES, 1990). Entretanto, nos pacientes deste estudo, não foram efetuadas dosagens de PTH, $25-OH-D_3$ e $1,25(OH)_2D_3$.

7 CONCLUSÕES

Este estudo transversal com sessenta pacientes com HC tratado desde o primeiro mês de vida mostrou que:

- a) crianças e adolescentes com HC podem apresentar hipercalcemia discreta durante o tratamento;
- b) a DMO foi significativamente menor no grupo com HC, medida pela DXA de corpo total, método considerado atualmente como o mais adequado para avaliar a massa óssea em crianças e adolescentes;
- c) o achado de menor DMO neste grupo de crianças e adolescentes com HC poderia ser explicado pelo método diagnóstico empregado no estudo ou, possivelmente, relacionado ao tratamento.

Os dados obtidos neste estudo indicam a necessidade de ampliar a investigação da patogênese da hipercalcemia e da redução da DMO em crianças com HC em tratamento. Estes pacientes deverão ser acompanhados até a idade adulta para que se possa determinar se o tratamento do HC desde os primeiros dias de vida é ou não é um fator de risco para osteoporose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, E. *et al.* TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. **Cell**, Cambridge, v. 115, n. 2, p. 151-162, Oct. 17th 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. **Pediatrics**, Evanston, v. 91, n. 6, p. 1203-1209, June 1993.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. **Pediatrics**, Evanston, v. 104, n. 5, p. 1152-1157, Nov. 1999.

ANAST, C. S.; GUTHRIE, R. A. Decreased calcium tolerance in nongoitrous cretins. **Pediatr Res**, Baltimore, v. v. 5, n. p. 668-672, 1971.

AZRIA, M. Introduction. In: _____. **The calcitonins: physiology and pharmacology**. Basel: Karger, 1989. p. 1-19.

BACHRACH, L. K. *et al.* Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasian youth: a longitudinal study. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 84, n. 12, p. 4702-4712, Dec. 1999.

BACHRACH, L. K. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. **Trends Endocrinol Metab**, London, v. 12, n. 1, p. 22-28, Jan./Feb. 2001.

BARAN, D. T. Editorial: detrimental skeletal effects of thyrotropin suppressive doses of thyroxine: fact or fantasy? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 78, n. 4, p. 816-817, Apr. 1994.

BASSETT, J. H. D.; WILLIAMS, G. R. The molecular actions of thyroid hormone in bone. **Trends Endocrinol Metab**, London, v. 14, n. 8, p. 356-364, Oct. 2003.

BIJLSMA, J. W. J. *et al.* Thyroid function and bone turnover. **Acta Endocrinol (Copenh.)**, v. 104, n. 1, p. 42-49, Sept. 1983.

BISHOP, N. Rickets today - Children still need milk and sunshine. **N Engl J Med**, Waltham, v. 341, n. 8, p. 602-604, Aug. 19th 1999.

BODY, J. J.; HEATH III, H. Estimates of circulating monomeric calcitonin: physiological studies in normal and thyroidectomized man. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 57, n. 5, p. 897-903, Nov. 1983.

BODY, J. J. *et al.* Calcitonin deficiency in primary hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 62, n. 4, p. 700-703, Apr. 1986.

_____. Circulating calcitonin levels in healthy children and subjects with congenital hypothyroidism from birth to adolescence. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 77, n. 2, p. 565-567, Aug. 1993.

BONJOUR, J. P. *et al.* Critical years and stage of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 73, n. 3, p. 555-563, Sept. 1991.

_____. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Clin Invest**, New York, v. 9, n. 6, p. 1287-1294, Mar. 15th 1997.

BOOT, A. M. *et al.* Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 82, n. 1, p. 57-62, Jan. 1997.

BORGES, M. F. *et al.* Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditis. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 49, n. 1, p. 69-75, July 1998.

BOUILLON, R.; MULS, E.; DE MOOR, P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 51, n. 4, p. 793-797, Apr. 1980.

BRANDÃO, C. M. A. **Avaliação da densidade mineral óssea durante a puberdade em crianças normais de São Paulo.** Influência de fatores antropométricos, composição corporal e do SDHEA na massa óssea. São Paulo, 1999. 102 f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 822 / GM**, de 6 de junho de 2001. Disponível em: < <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm> >. Acesso em: 4 nov. 2005.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 848**, de 6 de novembro de 2002. Disponível em: < <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-848.htm> >. Acesso em: 4 nov. 2005.

BRINGHURST, F. R.; DEMAY, M. B.; KRONENBERG, H. M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: LARSEN, P. R. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 1303-1372.

BROWN, R. S. The thyroid gland. In: BROOK, C. G. D.; HINDMARSH, P. C. **Clinical Pediatric Endocrinology**. 4. ed. Oxford: Blackwell Science, 2001. p. 288-320.

BROWN, R. S.; DEMMER, L. A. Editorial: the etiology of thyroid dysgenesis - still an enigma after all these years. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 87, n. 9, p. 4069-4071, Sept. 2002.

CALLIARI, L. E. P. Hipotireoidismo. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E. P. **Endocrinologia para o pediatra**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 114-118.

CAMPOS, L. M. A. *et al.* Osteoporose na infância e na adolescência. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, n. 6, p. 481-488, nov./dez. 2003.

- CANHÃO, H.; FONSECA, J. E.; QUEIROZ, M. V. Diagnóstico e terapêutica da osteoporose na idade pediátrica. **Acta Méd Port**, Lisboa, v. 17, n. 5, p. 385-390, set./out. 2004.
- CAREY, D. E. *et al.* Calcitonin secretion in congenital nongoitrous cretinism. **J Clin Invest**, New York, v. 65, n. 4, p. 892-895, Apr. 1980.
- CARRASCOSA, A. *et al.* Skeletal mineralization during infancy, childhood and adolescence in the normal population and in populations with nutritional and hormonal disorders. Dual X-ray absorptiometry (DEXA) evaluation. In: SCHÖNAU, E. **Paediatric Osteology**. Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 93-102.
- CHAN, G. M. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 145, n. 6, p. 631-634, June 1991.
- CHAN, Y. Y.; BISHOP, N. J. Clinical management of childhood osteoporosis. **Int J Clin Pract**, Oxford, v. 56, n. 4, p. 280-286, May 2002.
- COINDRE, J. M. *et al.* Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement - a histomorphometric study. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 146, n. 1, p. 48-53, Jan. 1986.
- COURTEIX, D. *et al.* Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. **Int J Sports Med**, New York, v. 26, n. 5, p. 332-338, June 2005.
- DARIPA, M. *et al.* Impact of congenital calcitonin deficiency due to dysgenetic hypothyroidism on bone mineral density. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 37, n. 1, p. 61-68, Jan. 2004.
- DAVIES, J. H.; EVANS, B. A. J.; GREGORY, J. W. Bone mass acquisition in healthy children. **Arch Dis Child**, London, v. 90, n. 4, p. 373-378, Apr. 2005.
- DELANGE, F. *et al.* Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, London, v. 56, n. 5, p. 89-96, May 1977.
- DELMAS, P. D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 1-18, Mar. 1990.
- DEMEESTER-MIRKINE, N. *et al.* Calcitonin and bone mass status in congenital hypothyroidism. **Calcif Tissue Int**, New York, v. 46, n. 4, p. 222-226, Apr. 1990.
- DIAMOND, T.; NERY, L.; HALES, I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 72, n. 6, p. 1184-1188, June 1991.

DICKERMAN, Z.; DE VRIES, L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH--a longitudinal study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 47, n. 6, p. 649-654, Dec. 1997.

DUSSAULT, J. H. *et al.* TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 89, n. 4, p. 550-552, Oct. 1976.

DUSSAULT, J. H. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 84, n. 12, p. 4332-4334, Dec. 1999.

ELLIS, K. J. *et al.* Accuracy of dual-energy x-ray absorptiometry for body-composition measurements in children. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 60, n. 5, p. 660-665, Nov. 1994.

FABER, J.; GALLOE, A. M. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v. 130, n. 4, p. 350-356, Apr. 1994.

FALLON, M. D. *et al.* Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. **Arch Inter Med**, Chicago, v. 143, n. 3, p. 442-444, Mar. 1983.

FISHER, D. A. Thyroid development and thyroid disorders in infancy. In: VAN MIDDLESWORTH, L. **The thyroid gland: a practical clinical treatise**. Chicago: Year Book Medical, 1986. p. 111-129.

_____. Management of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 72, n. 3, p. 523-529, Mar. 1991.

_____. Hipotireoidismo congênito (Ed. bras.). **Thyroid Int**, [S.l.], v. 6, p. 3-12, 2002.

FONSECA, A. S. M. *et al.* Bone mineral density of the lumbar spine of Brazilian children and adolescents aged 6 to 14 years. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 34, n. 3, p. 347-352, Mar. 2001.

FRANKLYN, J. A. *et al.* Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. **Lancet**, London, v. 340, n. 8810, p. 9-13, July 4th 1992.

FRÍAS, E. C.; LOZANO, G. B.; BLANC, F. R. Hipotireoidismo congênito. In: POMBO-ARIAS, M. **Tratado de Endocrinología Pediátrica**. 2. ed. Madrid: Diaz Santos, 1997. p. 535-551.

FROST, H. M. Obesity, and bone strenght and "mass": a tutorial based on insights from a new paradigm. **Bone**, Oxford, v. 21, n. 3, p. 211-214, Sept. 1997.

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL. **Hipotireoidismo congênito**, 2005. Disponível em: < www.fepe2005.net/site/hipot.php >. Acesso em: 21 out. 2005.

- GARDNER, L. I. Historical notes on cretinism. In: _____. **Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975. p. 234-238.
- GILSANZ, V. *et al.* Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 83, n. 5, p. 1420-1427, May 1998.
- GLASTRE, G. *et al.* Measurement of bone mineral content of lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 70, n. 5, p. 1330-1333, May 1990.
- GOWIN, W.; FELSEBERG, D. Methods in osteodensitometry. In: SCHÖNAU, E. **Paediatric Osteology**. Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 73-81.
- GRANT, D. J. *et al.* Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 39, n. 5, p. 529-533, Nov. 1993.
- GREENSPAN, S. L. *et al.* Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. **Am J Med**, New York, v. 91, n. 1, p. 5-14, July 1991.
- GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2. ed. Stanford: Stanford University Press, 1959. 256 p.
- GRUÑEIRO, L.; CHIESA, A. Hipotireoidismo en la infancia y adolescencia. In: BEAS, F. **Endocrinología del niño y el adolescente**. 2. ed. Santiago: Mediterraneo, 2002. p. 138-150.
- GRÜTERS, A. *et al.* Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. **Horm Res**, Basel, v. 41, n. 1, p. 1-2, 1994.
- HARVEY, C. B. *et al.* Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. **Mol Genet Metab**, New York, v. 75, n. 1, p. 17-30, Jan. 2002.
- HARVEY, R. D. *et al.* Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 72, n. 6, p. 1189-1194, June 1991.
- HEATH, D. A.; SHAW, N. J. Disorders of calcium and bone metabolism. In: BROOK, C. G. D.; HINDMARSH, P. C. **Clinical Pediatric Endocrinology**. 4. ed. Oxford: Blackwell Science, 2001a. p. 390-410.
- _____. Calcium and bone metabolism. In: BROOK, C. G. D.; HINDMARSH, P. C. **Clinical Pediatric Endocrinology**. 4. ed. Oxford: Blackwell Science, 2001b. p. 377-389.

- HENDRIKS, J. T. A. M.; SMEENK, D. Investigation of bone and mineral metabolism in hyperthyroidism before and after treatment using calcitonin, ^{47}Ca and balance status. **Acta Endocrinol (Copenh.)**, v. 91, n. 1, p. 77-88, 1979.
- HEYERDAHL, S.; KASE, B. F.; STAKE, G. Skeletal maturation during thyroxine treatment in children with congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr**, Stockholm, v. 83, n. 6, p. 618-622, June 1994.
- HOFF, A. O. *et al.* Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. **J Clin Invest**, New York, v. 110, n. 12, p. 1849-1857, Dec. 2002.
- HORLICK, M. *et al.* Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. **Pediatrics**, Evanston, v. 114, n. 3, p. e337-e345, Sept. 2004.
- HRYTSIUK, I. *et al.* Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism. **Arch Pediatr Adolesc Med**, Chicago, v. 156, n. 5, p. 485-491, May 2002.
- HURLEY, D. L. *et al.* Axial and appendicular bone mineral density in patients with long-term deficiency or excess of calcitonin. **N Engl J Med**, Waltham, v. 317, n. 9, p. 537-541, Aug 27th 1987.
- HYER, S. L. *et al.* Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density. **Arch Dis Child**, London, v. 67, n. 12, p. 1472-1474, Dec. 1992.
- INSTITUTE OF MEDICINE; THE FOOD AND NUTRITION BOARD. **Dietary references intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride**. Washington D. C.: National Academies Press, 1997. 448 p.
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY. **The ISCD's 2005 Updated Official Positions**, 2005. Disponível em: <http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCDOfficialPositions2005_2002.pdf>. Acesso em: 9 out. 2005.
- JACOBSEN, B. B.; BRANDT, N. J. Congenital hypothyroidism in Denmark. **Arch Dis Child**, London, v. 56, n. 2, p. 134- 136, Feb. 1981.
- JOHNSTON JR., C. C. *et al.* Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. **N Engl J Med**, Waltham, v. 327, n. 1, p. 82-87, July 9th 1992.
- KISS, M. H. B. Osteoporose. In: SETIAN, N. **Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 354-362.
- KLEIN, A. H.; 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. 1st 1972.

KLEIN, A. H.; AGUSTIN, A. V.; FOLEY JR., T. P. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. **Lancet**, London, v. 2, n. 7872, p. 77-79, July 13th 1974.

KOOH, S. W. *et al.* Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 9, n. 1, p. 59-62, Jan./Feb. 1996.

KOPP, P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. **Endocrinology**, Bethesda, v. 143, n. 6, p. 2019-2024, June 2002.

KREIPE, R. E. Bones of today, bones of tomorrow. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 146, n. 1, p. 22-25, Jan. 1992.

KRÖGER, H. P. J. Measurement of bone mass and density in children. In: SCHÖNAU, E. **Paediatric Osteology**. Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 103-108.

KRUSE, K. *et al.* Monomeric serum calcitonin and bone turnover during anticonvulsant treatment and in congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 111, n. 1, p. 57-63, July 1987.

KULAK, C. A. M. **Avaliação da densidade mineral óssea e dos níveis séricos de 25OH vitamina D em usuários crônicos de drogas antiepilépticas**. Curitiba, 2003. 73 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

LAFRANCHI, S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. **Thyroid**, New York, v. 9, n. 7, p. 735-740, July 1999.

LAKATOS, P. *et al.* Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 82, n. 1, p. 78-81, Jan. 1997.

LAKATOS, P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? **Calcif Tissue Int**, New York, v. 73, n. 3, p. 205-209, Sept. 2003.

LARSEN, P. R.; DAVIES, T. F. Hypothyroidism and thyroiditis. In: _____ *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 423-455.

LARSEN, P. R. *et al.* Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: _____ *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 331-373.

LAZARETTI-CASTRO, M. Por que medir densidade mineral óssea em crianças e adolescentes? **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 6, p. 439-440, nov./dez. 2004.

LEE, W. T. K. *et al.* A randomized double-blind controlled calcium supplementation trial, and bone and height acquisition in children. **Br J Nutr**, London, v. 74, n. p. 125-139, 1995.

LÉGER, J. *et al.* Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. **Acta Paediatr**, Stockholm, v. 86, n. 7, p. 704-710, July 1997.

LUKERT, B. P.; HIGGINS, J. C.; STOSKOPF, M. M. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 62, n. 5, p. 1056-1058, May 1986.

MANOLAGAS, S. C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Endocr Rev**, Bethesda, v. 21, n. 2, p. 115-137, Apr. 2000.

MARCOCCI, C. *et al.* Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 78, n. 4, p. 818-823, Apr. 1994.

MATKOVIC, V. *et al.* Timing of peak bone mass in Causasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. **J Clin Invest**, New York, v. 93, n. 3, p. 799-808, Fev. 1994.

MCDERMOTT, M. T. *et al.* Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 56, n. 5, p. 936-939, May 1983.

MEDEIROS-NETO, G. (Ed.). **Hipotireoidismo congênito no Brasil: como era, como estamos, para onde vamos**. São Paulo: Laramara, 2003, 226 p.

MEUNIER, P. J. *et al.* Bony manifestations of thyrotoxicosis. **Orthop Clin North Am**, Philadelphia, v. 3, n. 3, p. 745-774, Nov. 1972.

MOLGAARD, C. *et al.* Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. **Arch Dis Child**, London, v. 76, n. 1, p. 9-15, Jan 1997.

MOLGAARD, C.; THOMSEN, B. L.; MICHAELSEN, K. F. Effect of habitual dietary calcium intake on calcium supplementation in 12-14-y-old girls. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 80, n. p. 1422-1427, 2004.

MOORE, K. L. O aparelho branquial e a cabeça e o pescoço. In: _____. **Embriologia clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 137-166.

MOSEKILDE, L. *et al.* Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. **Acta Endocrinol (Copenh.)**, v. 85, n. 3, p. 515-525, July 1977.

MOSEKILDE, L.; ERIKSEN, E. F.; CHARLES, P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 35-63, Mar. 1990.

MUNDY, G. R. *et al.* Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. **J Clin Invest**, New York, v. 58, n. 3, p. 529-534, Sept. 1976.

MURPHY, E.; WILLIAMS, G. R. The thyroid and the skeleton. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 61, n. 3, p. 285-298, Sept. 2004.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS). **Clinical growth charts**, 2000. Disponível em: < http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm >. Acesso em: 10 fev. 2005.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy: Consensus Conference. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 6, p. 785-795, Feb. 14th 2001. Disponível em: < <http://gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgi> >. Acesso em: 13 jun. 2005.

NESI-FRANÇA, S. **Análise clínico-laboratorial dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo Programa de Rastreamento Neonatal no Estado do Paraná**. Curitiba, 1997. 146 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

O'SHEA, P. J. *et al.* A thyrotoxic skeletal phenotype of advanced bone formation in mice with resistance to thyroid hormone. **Mol Endocrinol**, Bethesda, v. 17, n. 7, p. 1410-1424, July 2003.

OPPENHEIMER, J. H. *et al.* A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what? **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 80, n. 10, p. 2873-2883, Oct. 1995.

PAUL, T. L. *et al.* Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. **JAMA**, Chicago, v. 259, n. 21, p. 3137-3141, June 3rd 1988.

PENFOLD, J. L.; SIMPSON, D. A. Premature craniosynostosis - a complication of thyroid replacement therapy. **J Pediatr**, St. Louis, v. 86, n. 3, p. 360-363, Mar. 1975.

PINTO NETO, A. M. *et al.* Consenso brasileiro de osteoporose 2002. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 343-354, nov./dez. 2002.

PITUKCHEEWANONT, P. *et al.* Quantitative computed tomography measurements of bone mineral density in prepubertal children with congenital hypothyroidism treated with L-thyroxine. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 17, n. 6, p. 889-893, June 2004.

PRADER, A. Testicular size: assessment and clinical importance. **Triangle**, [S.l.], v. 7, n. 6, p. 240-243, 1966.

PRENTICE, A. *et al.* Calcium supplementation increases stature and bone mineral mass of 16- to 18-year-old boys. **J Clin Endocrinol Metabol**, Bethesda, v. 90, n. 6, p. 3153-3161, June 2005.

RADETTI, G. *et al.* Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. **Horm Res**, Basel, v. 39, n. 3-4, p. 127-131, 1993.

RIZZOLI, R.; POSER, J.; BÜRGI, U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. **Metabolism**, Orlando, v. 35, n. 1, p. 71-74, Jan. 1986.

ROBSON, H. *et al.* Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. **Endocrinology**, Bethesda, v. 141, n. 10, p. 3887-3897, Oct. 2000.

ROSS, D. S. *et al.* Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. **Am J Med**, New York, v. 82, n. 6, p. 1167-1170, June 1987.

ROSS, D. S. Monitoring L-thyroxine therapy: lessons from the effects of L-thyroxine on bone density. **Am J Med**, New York, v. 91, n. 1, p. 1-4, July 1991.

SAGGESE, G. *et al.* Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. **J Pediatr**, St. Louis, v. 122, n. 1, p. 37-45, Jan. 1993.

_____. Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. **Eur J Pediatr**, Wuppertal, v. 155, n. 6, p. 52-457, June 1996.

SAGGESE, G.; BARONCELLI, G. I.; BERTELLONI, S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 14, n. 7, p. 833-859, July/Aug. 2001.

SALERNO, S. *et al.* Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v. 151, n. 6, p. 689-694, Dec. 2004.

SETIAN, N. Hipotireoidismo congênito. In: _____. **Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 259-268.

SIMSEK, G. *et al.* Osteoporotic cytokines and bone metabolism on rats with induced hyperthyroidism; changes as a result of reversal to euthyroidism. **Chin J Physiol**, v. 31, n. 47, p. 181-186, Dec. 31th 2003.

SINGER, P. A. *et al.* Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. **JAMA**, Chicago, v. 273, n. 10, p. 808-812, Mar. 8th 1995.

SLEMENDA, C. W. *et al.* Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. **J Pediatr**, St. Louis, v. 125, n. 2, p. 201-207, Aug. 1994.

SLOSMAN, D. O.; RIZZOLI, R.; BONJOUR, J. P. Bone absorptiometry: a critical appraisal of various methods. **Acta Paediatr Suppl**, Stockholm, v. v. 411, n. p. 9-11, Sept. 1995.

SOYKA, L. A.; FAIRFIELD, W. P.; KLIBANSKI, A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 85, n. 11, p. 3951-3962, Nov. 2000.

STEAR, S. J. *et al.* Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16-18-y-old adolescent girls. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 77, n. p. 985-992, 2003.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. 2. ed. Oxford: Blackwell, 1962. 325 p.

TAU, C. *et al.* Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones. **J Pediatr**, St. Louis, v. 109, n. 5, p. 808-814, Nov. 1986.

THÉRIAULT, D. **BMD Patient intake questionnaire**, 2004. Disponível em: <<http://www.iscd.org/visitors/resources/BMDQuestionnaire.doc>>. Acesso em: 24 out. 2004.

TORTOLANI, P. J.; MCCARTHY, E. F.; SPONSELLER, P. D. Bone mineral density deficiency in children. **J Am Acad Orthop Surg**, Birmingham, v. 10, n. 1, p. 57-66, Jan./Feb. 2002.

TUMER, L. *et al.* Bone mineral density and metabolism in children treated with L-thyroxine. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 12, n. 4, p. 519-523, July/Aug. 1999.

UZZAN, B. *et al.* Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 81, n. 12, p. 4278-4289, Dec. 1996.

VAN DER SLUIS, I. M. **Children's bone health**. Ridderkerk: Ridderprint B. V., 2002. 191 p.

VAN DER SLUIS, I. M. *et al.* A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. In: _____. **Children's Bone Health**. Ridderkerk: Ridderprint B.V., 2002. p. 49-62.

VAN VLIET, G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. **Thyroid**, New York, v. 9, n. 1, p. 79-84, Jan. 1999.

VARGAS, D. M. *et al.* Mineralização óssea em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, n. 3, p. 253-258, maio/jun. 2003.

VERROTTI, A. *et al.* Bone metabolism in children with congenital hypothyroidism - a longitudinal study. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 11, n. 6, p. 699-705, Nov./Dec. 1998.

WEBER, G. *et al.* Bone mineral metabolism and thyroid replacement therapy in congenital hypothyroid infants and young children. **J Endocrinol Invest**, v. 18, n. 4, p. 277-282, Apr. 1995.

WIERSINGA, W. M. Thyroid hormone replacement therapy. **Horm Res**, Basel, v. 56, suppl. 1, p. 74-81, Jan. 2001.

WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. **Horm Res**, Basel, v. 52, n. 1, p. 49-52, July 1999.

ZAMBONI, G. *et al.* Monomeric calcitonin secretion in infants with congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v. 78, n. 6, p. 885-888, Nov. 1989.

DOCUMENTOS CONSULTADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de Bibliotecas. **Normas para apresentação de documentos científicos**: teses, dissertações, monografias e trabalhos acadêmicos. Curitiba, 2000. v. 2.

_____. **Normas para apresentação de documentos científicos**: referências. Curitiba, 2000. v. 6.

_____. **Normas para apresentação de documentos científicos**: citações e notas de rodapé. Curitiba, 2000. v. 7.

_____. **Normas para apresentação de documentos científicos**: redação e editoração. Curitiba, 2000. v. 8.

_____. **Normas para apresentação de documentos científicos**: tabelas. Curitiba, 2000. v. 9.

_____. **Normas para apresentação de documentos científicos**: gráficos. Curitiba, 2000. v. 10.

**APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE ESTUDO: ROTEIRO PARA OBTENÇÃO
DOS DADOS DOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO
CONGÊNITO (GRUPO A)**

I) **EXAME FÍSICO ATUAL** (___ / ___ / ___): IDADE _____

P: _____ kg (_____ °P) – score Z: _____

E: _____ cm (_____ °P) – score Z: _____

IMC: _____ kg/m² (_____ °P) – score Z: _____

Desenvolvimento sexual (Tanner): P _____ M _____ G _____ T _____

Tireóide: _____

II) **EXAMES COMPLEMENTARES:** (___ / ___ / ___)

Idade óssea: _____ (IC: _____)

Ca⁺⁺ = _____ Pi = _____ Creat = _____ FA = _____

TSH = _____ T₄I = _____ T₄ = _____

Densitometria(___ / ___ / ___): _____

DMO= _____ g/cm² CMO= _____ g Área= _____ cm²

III) **QUESTIONÁRIO:**

1. **Você se considera:** a) branco b) negro c) mulato d) asiático e) hispânico f) outros _____

2. **Vit D no 1º ano de vida:** não sim desconhecida

3. Fraturas:	Sim	Não	Qdo?	Traumática (nº)	Não traumática (nº)	Dificuldade para curar?
MS						
Vértebra						
Quadril						
Outros						

4. **História clínica progressa e uso de medicamentos** (especificar): negativa

dça hematológica	dça renal
dça gastrointestinal	cálculo renal
Problemas dentários	asma
dça hipofisária	alergias
Uso de corticóides (> 3 m no último ano)	Uso de anticonvulsivantes (últimos 6 meses)
Suplementos vitamínicos	outros

5. **História Familiar:**

a) osteoporose: não sim → () mãe () pai () avó () irmã

b) baixa estatura: não sim

c) curvatura da coluna: não sim

e) cálculo renal: não sim

6. **Dieta:**

Leite: _____ copos/dia (1 copo = 300 mg)

logurte: _____ copos/dia (1 copo = 400 mg)----> ou _____ copos/semana

Queijo: _____ fatias/dia (1 fatia = 200 mg)

Total: _____ mg de cálcio/dia

7. **Exercícios físicos:** tipo(s): _____

quantas horas na semana? _____

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo intitulado “**Densitometria óssea em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é verificar se as crianças com hipotireoidismo congênito têm maior risco de ter osteoporose, ou seja, ossos fracos e com risco de quebrar.
- c) Você poderá fazer parte do grupo 1 (de estudo), se tiver hipotireoidismo congênito, diagnosticado pelo teste do pezinho assim que você nasceu, ou poderá fazer parte do grupo 2 (de controle), grupo de pessoas sem doença alguma e que serão comparadas com aquelas com hipotireoidismo congênito.
- d) No caso do grupo 1, o tratamento com levotiroxina (o comprimido de hormônio da tireóide que você já toma) não poderá ser interrompido. As pessoas do grupo 2 não terão que tomar nenhum tipo de remédio.
- e) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer os exames de sangue (cálcio, fósforo) que são feitos de rotina, uma radiografia (raio X) das mãos e dos punhos para avaliação da idade óssea, que é necessário na avaliação do crescimento da criança, e uma densitometria óssea, um exame para ver se ele(a) tem osteoporose (ossos fracos e com risco de quebrar), que não dói e não oferece riscos à saúde.
- f) Como em qualquer tratamento, poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à retirada de sangue, como a agulhada. Após a retirada do sangue, poderá ficar uma pequena mancha roxa na pele.
- g) Para participar, você deverá comparecer na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas, onde você já faz consultas, para uma consulta médica, onde veremos seu peso e altura, exame da genitália externa, ou seja, das partes íntimas de fora (para avaliar a puberdade). Neste mesmo dia, será realizada a densitometria.
- h) A médica Dra. Suzana Nesi França, que é a principal responsável pelo seu acompanhamento e tratamento, poderá ser contatada no Hospital de Clínicas, na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP), situada à Rua Padre Camargo, nº 250, telefone (41)262-3837 (direto). A médica Dra. Adriane de André Cardoso poderá ser contatada neste mesmo telefone e através do telefone celular (41)9977-2487.
- i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.
- j) A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar-se a participar deste estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- l) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames) não são da responsabilidade do paciente.
- m) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Haverá a garantia que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital de Clínicas.
- n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome, e sim, um código.

Eu, _____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do Paciente

Testemunha

Assinatura do Responsável Legal

Testemunha

Assinatura do pesquisador ou orientador

Data: ___/___/___

**APÊNDICE 3 – ROTEIRO PARA OBTENÇÃO DOS DADOS
DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO-CONTROLE
(GRUPO B)**

PROTOCOLO – METABOLISMO ÓSSEO X HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO - CONTROLE

Nome: _____ n°: _____c
 RG: _____ Data de nascimento: ___/___/___ Sexo: F M
 Mãe ou responsável: _____ Fone: (____) _____
 Familiar de: _____ sem familiar com HC
 Renda familiar: _____ Mãe: E= _____ Esc.: _____ Pai: E= _____ Esc.: _____

I) EXAME FÍSICO ATUAL (___/___/___): IDADE _____

P: _____ kg (____°P) – score Z: _____
E: _____ cm (____°P) – score Z: _____
IMC: _____ kg/m² (____°P) – score Z: _____
Desenvolvimento sexual (Tanner): P _____ M _____ G _____ T _____
Tireóide: _____

II) EXAMES COMPLEMENTARES: (___/___/___)

Idade óssea: _____ (IC: _____)
 Densitometria(___/___/___): _____
 DMO= _____ g/cm² CMO= _____ g Área= _____ cm²

III) QUESTIONÁRIO:

- Você se considera:** a) branco b) negro c) mulato d) asiático e) hispânico f) outros _____
- Vit D no 1º ano de vida:** não sim desconhecida

3. Fraturas:	Sim	Não	Qdo?	Traumática (nº)	Não traumática (nº)	Dificuldade para curar?
MS						
Vértebra						
Quadril						
Outros						

4. História clínica progressa e uso de medicamentos (especificar): negativa

dça hematológica	dça renal
dça gastrointestinal	cálculo renal
Problemas dentários	Asma
dça hipofisária	Alergias
Uso de corticóides (> 3 m no último ano)	Uso de anticonvulsivantes (últimos 6 meses)
Suplementos vitamínicos	Outros

5. História Familiar:

- osteoporose: não sim → () mãe () pai () avó () irmã
- baixa estatura: não sim
- curvatura da coluna: não sim
- cálculo renal: não sim

6. Dieta:

Leite: _____ copos/dia (1 copo = 300 mg)
 Iogurte: _____ copos/dia (1 copo = 400 mg)
 Queijo: _____ fatias/dia (1 fatia = 200 mg)
Total: _____ mg de cálcio/dia

CONTROLE:
 incluir excluir

7. Exercícios físicos: tipo(s): _____
 _____ horas na semana? _____

APÊNDICE 4 – RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES DO GRUPO A

TABELA 16 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): EXAMES INICIAIS E NA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA, DOSE INICIAL DE l-T₄ E DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

continua

Nº	SEXO	IDADE NO INÍCIO DO TRATAMENTO (dias)	TSH INICIAL ⁽¹⁾ (μU/ml)	T ₄ TOTAL INICIAL ⁽¹⁾ (μg/dl)	T ₃ TOTAL INICIAL ⁽¹⁾ (ng/dl)	DOSE INICIAL DE l-T ₄ (μg/kg/dia)	ETIOLOGIA DO HC	TSH - CINTILOGRAFIA ⁽²⁾ (μU/ml)	T ₄ TOTAL - CINTILOGRAFIA ⁽²⁾ (μg/dl)
1	F	62	50,00	3,70	98,00	12,8	Ectopia
2	F	50	55,00	0,70	11,50	10,4	Ectopia	65,6	1,39
3	F	51	50,00	0,60	38,00	12,7	Agnesia	107,0	1,00
4	F	33	10,3	Ectopia	304,0	0,60
5	F	23	44,00	0,40	25,00	13,6	Agnesia	350,0	4,10
6	F	27	37,00	3,20	140,00	9,8	Ectopia	213,0	1,90
7	F	55	112,97	0,36	63,50	10,4	Agnesia	62,0	1,80
8	M	47	50,00	1,18	38,51	11,4	Agnesia	103,8	1,11
9	F	38	61,98	1,89	175,44	11,1	Disormonogênese	79,4	1,13
10	M	120	78,85	5,87	152,25	9,4	Ectopia	100,0	5,13
11	F	84	88,20	2,35	90,19	9,1	Disormonogênese	60,9	1,18
12	F	26	27,70	2,24	78,76	14,8	Ectopia
13	F	45	152,19	3,93	117,25	11,4	Ectopia	360,0	1,96
14	F	21	123,59	2,29	121,95	15,6	Disormonogênese	156,0	1,51
15	M	60	182,80	0,69	79,09	10,0	Ectopia	72,0	0,60
16	M	36	184,34	2,16	111,59	8,9	Ectopia	469,0	1,31
17	F	41	149,21	1,46	61,34	11,5	Ectopia	579,0	0,90
18	F	38	151,94	0,16	38,53	12,2	Agnesia	187,0	0,80
19	M	35	200,00	2,08	102,83	11,4	Ectopia	51,6	0,41
20	M	23	73,37	2,07	75,10	14,1	Agnesia
21	M	32	96,34	0,37	27,87	12,5	Agnesia	268,0	0,69
22	M	32	99,81	2,33	103,51	10,4	Agnesia	726,0	0,31
23	M	36	200,00	3,24	86,94	17,6	Ectopia	75,0	4,20
24	F	29	193,61	0,25	38,29	12,3	Agnesia	232,0	0,50
25	M	12	52,57	6,41	150,48	11,0	Disormonogênese	120,0	6,06
26	M	75	105,90	2,90	172,28	8,8	Agnesia	116,0	5,62
27	F	33	147,03	0,31	31,28	14,7	Hipoplasia	305,0	1,02
28	F	32	84,12	1,67	140,83	11,2	Ectopia	297,0	3,04
29	M	20	106,40	5,72	118,65	14,0	Ectopia	189,0	5,89
30	F	33	87,44	6,76	154,66	11,6	Hipoplasia	55,7	7,27
31	F	28	78,36	0,41	...	11,3	Agnesia	457,0	0,63
32	M	28	115,80	6,91	147,26	13,0	Ectopia	120,0	3,24

TABELA 16 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): EXAMES INICIAIS E NA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA, DOSE INICIAL DE *l*-T₄ E DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Nº	SEXO	IDADE NO INÍCIO DO TRATAMENTO (dias)	TSH INICIAL ⁽¹⁾ (μU/ml)	T ₄ TOTAL INICIAL ⁽¹⁾ (μg/dl)	T ₃ TOTAL INICIAL ⁽¹⁾ (ng/dl)	DOSE INICIAL DE <i>l</i> -T ₄ (μg/kg/dia)	ETIOLOGIA DO HC	conclusão	
								TSH - CINTILOGRAFIA ⁽²⁾ (μU/ml)	T ₄ TOTAL - CINTILOGRAFIA ⁽²⁾ (μg/dl)
33	F	16	72,18	0,75	38,87	12,9	Agnesia	234,0	0,53
34	F	14	72,36	1,03	46,57	14,3	Disormonogênese	57,0	5,56
35	F	19	77,05	4,76	114,12	12,5	Agnesia	247,0	1,59
36	F	15	19,05	5,27	153,81	14,3	Ectopia	99,3	4,10
37	F	23	66,04	4,53	170,09	13,0	Ectopia	253,0	1,84
38	M	13	433,00	13,4	Ectopia	455,0	1,17
39	F	51	37,93	11,16	193,81	10,9	Disormonogênese	37,1	11,70
40	M	24	82,20	1,29	93,38	12,3	Agnesia	359,0	1,44
41	M	32	169,00	4,75	86,40	9,4	Agnesia	168,0	3,00
42	F	11	249,00	6,67	120,90	10,3	Agnesia
43	F	51	165,00	5,08	146,90	9,6	Ectopia	83,2	6,88
44	M	11	76,80	8,00	...	11,2	Disormonogênese	149,0	5,05
45	F	24	627,00	1,71	65,00	12,9	Ectopia	348,0	2,94
46	F	47	505,00	1,47	75,40	9,3	Ectopia	189,0	1,76
47	M	30	397,00	5,70	145,60	10,7	Agnesia	307,0	0,46
48	F	58	34,10	6,89	...	9,1	Disormonogênese	12,2	7,16
49	F	25	127,00	0,38	...	10,0	Disormonogênese	75,0	1,00
50	F	19	148,00	5,70	...	11,1	Ectopia	84,3	6,71
51	F	12	800,00	3,75	...	10,7	Ectopia	127,0	6,16
52	F	15	761,00	0,63	...	11,7	Agnesia	416,0	0,61
53	F	17	867,00	0,93	...	11,2	Hipoplasia	418,0	0,58
54	M	30	178,00	7,87	...	10,0	Ectopia	55,9	6,54
55	F	23	372,70	10,8	Agnesia	333,0	5,64
56	M	9	98,00	11,4	Hipoplasia	16,2	8,01
57	F	27	22,50	8,25	...	11,9	Ectopia	156,0	3,57
58	F	12	396,00	1,58	...	11,2	Ectopia	252,0	1,35
59	F	21	304,30	11,3	Agnesia	414,0	0,81
60	F	15	185,19	12,6	Agnesia	100,0	0,50

(1) Dosagens séricas de TSH, T₄ total e T₃ total realizadas na primeira consulta.

(2) Concentrações séricas de TSH e T₄ total obtidas após suspensão da *l*-T₄ por, no mínimo, 30 dias, para realização da cintilografia de tireóide.

TABELA 17 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): AVALIAÇÃO CLÍNICA

continua

Nº	SEXO	IC (anos)	ESTÁDIO PUBERAL ⁽¹⁾	IDADE DE INÍCIO DA PUBERDADE (anos)	IDADE DA MENARCA (anos)	ESTATURA (ESCORE-Z)	PESO (ESCORE-Z)	IMC (ESCORE-Z)
1	F	13,95	V	10,42	..	-0,62	-1,03	-1,01
2	F	13,58	IV	11,14	..	-0,42	0,58	0,84
3	F	13,25	IV	11,30	..	0,51	0,42	0,21
4	F	13,22	V	8,64	11,67	0,60	0,77	0,61
5	F	12,95	IV	12,04	..	-1,22	-1,70	-1,53
6	F	12,80	V	8,53	11,04	-0,38	0,41	0,67
7	F	12,63	IV	11,58	..	0,37	0,11	-0,11
8	M	12,15	I	-1,08	-0,65	0,09
9	F	11,80	IV	9,25	..	-0,97	-0,11	0,56
10	M	11,73	III	9,98	..	0,49	0,36	0,34
11	F	11,35	II	10,85	..	0,48	0,65	0,70
12	F	11,17	I	-2,02	-1,72	-0,51
13	F	11,16	II	11,16	..	-0,70	-1,35	-1,21
14	F	11,16	V	8,68	10,84	1,29	0,14	-0,54
15	M	11,21	I	-0,39	-0,88	-0,88
16	M	11,03	III	10,64	..	0,81	0,68	0,53
17	F	10,81	II	9,83	..	0,16	0,86	1,15
18	F	10,84	V	9,13	10,67	2,79	1,96	1,29
19	M	10,89	I	0,03	0,73	1,03
20	M	10,49	I	0,31	0,41	0,42
21	M	10,42	I	-0,80	-0,71	-0,32
22	M	10,16	I	-1,19	0,19	1,03
23	M	9,79	I	-0,86	-1,60	-1,72
24	F	9,94	I	-1,33	-0,54	0,37
25	M	9,55	I	1,59	1,00	0,36
26	M	9,79	I	0,07	-0,03	-0,13
27	F	10,01	III	9,52	..	0,23	-1,11	-1,78
28	F	9,78	II	9,78	..	0,40	0,71	0,83
29	M	9,68	I	-0,63	-0,65	-0,46
30	F	9,45	I	0,31	2,01	2,15
31	F	9,36	I	-0,24	1,08	1,50
32	M	9,63	I	-0,48	1,20	1,66

TABELA 17 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nº	SEXO	IDADE (anos)	ESTÁDIO PUBERAL ⁽¹⁾	IDADE DE INÍCIO DA PUBERDADE (anos)	IDADE DA MENARCA (anos)	ESTATURA (ESCORE-Z)	PESO (ESCORE-Z)	conclusão	
								IMC (ESCORE-Z)	
33	F	9,43	III	8,92	..	0,74	0,43	0,22	
34	F	9,44	I	-0,30	0,88	1,33	
35	F	9,42	III	8,90	..	0,54	0,44	0,36	
36	F	9,46	I	-0,30	0,34	0,74	
37	F	9,32	I	-0,47	-0,27	0,05	
38	M	9,33	I	-1,93	-1,87	-0,89	
39	F	9,41	I	-0,79	-0,98	-0,68	
40	M	9,17	I	-0,95	0,29	0,96	
41	M	8,99	I	0,25	0,51	0,48	
42	F	9,07	I	-0,54	0,33	0,83	
43	F	8,79	I	-1,83	-1,66	-0,79	
44	M	8,52	I	-0,65	0,34	0,87	
45	F	8,31	I	-0,34	0,71	1,11	
46	F	8,99	I	-1,09	-0,26	0,46	
47	M	8,37	I	-0,24	0,14	0,34	
48	F	8,16	I	0,34	0,90	0,97	
49	F	8,04	I	0,28	0,23	0,08	
50	F	8,11	I	-1,57	-0,84	0,05	
51	F	7,47	I	-0,82	-0,60	-0,22	
52	F	7,66	I	1,54	1,67	1,33	
53	F	7,87	I	1,08	2,34	2,22	
54	M	7,42	I	-1,07	-0,65	0,04	
55	F	7,89	I	-1,23	-0,88	-0,28	
56	M	7,52	I	-1,45	-1,08	-0,20	
57	F	7,54	I	-0,51	-0,11	0,20	
58	F	7,53	I	0,43	0,73	0,69	
59	F	7,08	I	-1,30	-0,59	0,24	
60	F	7,10	I	-0,02	0,00	-0,01	

(1) Estadiamento puberal segundo TANNER (1962): considerou-se estadiamento mamário para sexo feminino e estadiamento genital para sexo masculino.

TABELA 18 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): AVALIAÇÃO LABORATORIAL E OSTEODENSITOMÉTRICA

continua

Nº	SEXO	IC (anos)	IO (anos)	Ca ⁺² (mmol/l)	Pi (mg/dl)	CREAT. (mg/dl)	FA (U/l)	T ₄ TOTAL (µg/dl)	T ₄ LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/ml)	ÁREA (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)
1	F	13,95	13,50	1,29	4,2	0,7	415	9,22	1,78	1,06	1448,67	1218,10	0,841
2	F	13,58	12,75	1,24	4,7	1,0	515	7,03	1,28	44,00	1783,32	1660,45	0,931
3	F	13,25	13,25	1,33	4,3	0,7	582	8,44	1,43	2,64	1582,53	1438,94	0,909
4	F	13,22	16,50	1,24	3,5	1,0	245	12,60	1,79	0,05	2076,04	2138,25	1,030
5	F	12,95	11,00	1,23	4,4	0,7	426	9,09	1,38	40,90	1124,10	811,41	0,722
6	F	12,80	15,00	1,29	3,8	0,8	227	12,50	...	0,05	1725,67	1679,81	0,973
7	F	12,63	12,75	1,19	4,9	0,7	588	7,97	1,33	10,30	1536,97	1338,24	0,871
8	M	12,15	11,00	1,32	4,4	0,9	495	11,20	1,91	0,25	1382,14	1123,90	0,813
9	F	11,80	12,50	1,40	5,1	0,6	715	5,79	1,26	2,65	1304,33	995,49	0,763
10	M	11,73	13,00	1,36	6,4	0,7	639	8,83	1,90	0,22	1473,67	1259,32	0,855
11	F	11,35	11,50	1,30	5,0	0,7	665	7,44	1,56	0,87	1563,98	1303,65	0,834
12	F	11,17	10,50	1,28	4,7	0,7	381	6,49	1,36	1,98	1089,83	872,99	0,801
13	F	11,16	10,00	1,31	4,3	0,7	621	12,10	1,91	0,26	967,26	689,93	0,713
14	F	11,16	12,50	1,28	4,8	0,9	601	6,33	1,19	4,15	1426,50	1287,64	0,903
15	M	11,21	9,00	1,18	4,3	0,9	523	12,40	1,81	2,65	1104,75	816,30	0,739
16	M	11,03	12,50	1,30	5,3	0,7	733	10,30	1,73	1,30	1489,80	1246,59	0,837
17	F	10,81	12,00	1,31	4,6	0,8	502	11,70	1,76	0,76	1498,67	1393,95	0,930
18	F	10,84	12,50	...	5,6	0,7	363	...	1,50	3,87	2032,09	1866,13	0,918
19	M	10,89	10,00	1,17	4,9	0,9	x	12,10	1,85	1,49	1333,36	1078,44	0,809
20	M	10,49	10,00	1,21	4,5	0,7	824	19,70	2,30	0,04	1253,12	992,10	0,792
21	M	10,42	10,00	1,33	5,2	0,8	468	16,10	2,70	0,16	1110,39	872,28	0,786
22	M	10,16	10,00	1,26	5,1	0,9	451	8,94	1,35	30,50	1174,90	995,20	0,847
23	M	9,79	8,00	1,28	5,3	0,9	627	8,66	1,64	0,25	871,30	637,87	0,732
24	F	9,94	8,83	1,28	4,9	0,7	648	9,91	1,82	0,39	1103,14	876,05	0,794
25	M	9,55	10,00	1,26	5,3	0,9	729	10,80	1,62	0,82	1341,83	1098,29	0,819
26	M	9,79	9,50	1,19	5,3	0,8	367	8,83	1,46	1,38	1153,94	918,33	0,796
27	F	10,01	8,83	1,26	4,5	0,7	866	11,00	2,41	0,07	959,20	674,81	0,704
28	F	9,78	8,50	1,27	5,4	0,7	725	7,12	1,73	1,74	1162,00	905,09	0,779
29	M	9,68	7,50	1,21	4,7	0,7	424	9,67	1,78	4,18	989,44	751,37	0,759
30	F	9,45	10,00	1,31	x	0,8	579	7,99	1,49	3,54	1536,16	1352,34	0,880
31	F	9,36	9,50	1,21	4,3	0,8	542	12,50	1,88	6,78	1324,09	1152,50	0,870
32	M	9,63	8,00	1,20	4,7	0,8	466	9,91	1,58	3,13	1224,50	1066,15	0,871
33	F	9,43	11,00	1,28	5,0	0,7	x	9,89	2,00	0,62	1282,56	992,80	0,774
34	F	9,44	8,83	1,25	4,9	0,8	604	11,30	1,67	3,27	1249,09	977,39	0,782

TABELA 18 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): AVALIAÇÃO LABORATORIAL E OSTEODENSITOMÉTRICA

Nº	SEXO	IDADE (anos)	IDADE ÓSSEA (anos)	Ca ⁺² (mmol/l)	Pi (mg/dl)	CREAT. (mg/dl)	FA (U/l)	T ₄ TOTAL (µg/dl)	T ₄ LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/ml)	ÁREA (cm ²)	CMO (g)	conclusão
													DMO (g/cm ²)
35	F	9,42	10,00	1,27	4,8	0,8	562	6,45	0,91	34,20	1272,48	973,11	0,765
36	F	9,46	8,83	1,30	5,0	0,7	556	9,67	1,84	1,32	1097,09	812,22	0,740
37	F	9,32	7,83	1,22	4,6	0,6	537	10,40	1,64	18,50	994,27	755,90	0,760
38	M	9,33	8,00	1,23	5,3	0,8	351	12,10	1,48	24,40	895,09	649,76	0,726
39	F	9,41	8,50	1,20	4,9	0,7	405	10,20	1,47	4,69	1006,77	776,71	0,762
40	M	9,17	9,00	1,24	4,5	0,9	358	⁽¹⁾ x	⁽¹⁾ x	⁽¹⁾ x	1126,92	934,16	0,829
41	M	8,99	8,50	1,30	4,3	1,0	779	9,06	1,59	...	1095,07	855,89	0,782
42	F	9,07	8,50	1,27	3,9	0,6	579	12,20	2,26	0,27	1076,93	904,52	0,840
43	F	8,79	7,50	1,24	4,6	0,8	606	11,50	1,81	7,03	823,32	623,40	0,757
44	M	8,52	9,00	1,25	5,2	0,7	480	10,40	1,92	1,58	987,02	756,94	0,767
45	F	8,31	8,83	1,32	4,3	0,6	430	12,10	2,01	3,40	1064,83	800,09	0,751
46	F	8,99	7,83	1,30	4,4	0,7	755	...	1,48	1,39	984,60	736,27	0,748
47	M	8,37	6,50	1,21	4,0	0,6	680	10,10	1,71	0,41	927,34	684,64	0,738
48	F	8,16	8,83	1,22	4,7	0,7	597	9,86	1,66	0,62	1165,23	872,90	0,749
49	F	8,04	8,00	1,27	4,3	0,8	627	9,20	1,83	1,51	957,18	705,05	0,737
50	F	8,11	8,00	1,23	5,9	0,7	562	16,00	1,74	0,23	848,32	619,27	0,730
51	F	7,47	7,50	1,21	5,2	0,8	443	6,89	1,27	9,77	816,06	600,74	0,736
52	F	7,66	8,50	1,35	4,2	0,9	530	9,57	1,52	2,73	1216,84	977,90	0,804
53	F	7,87	8,83	1,29	4,4	0,7	763	11,90	1,65	4,75	1344,24	1192,15	0,887
54	M	7,42	6,00	1,25	4,6	0,8	782	12,00	1,80	6,78	751,55	546,20	0,727
55	F	7,89	7,83	1,33	5,1	0,6	424	...	2,10	1,13	774,13	552,71	0,714
56	M	7,52	7,00	1,26	4,8	0,7	367	10,80	1,68	2,17	650,75	457,28	0,703
57	F	7,54	7,83	1,35	4,1	0,6	671	10,90	1,69	0,04	748,33	479,95	0,641
58	F	7,53	7,50	1,27	5,0	0,7	588	11,90	1,93	2,56	940,25	651,62	0,693
59	F	7,08	8,00	1,31	4,5	1,0	492	12,30	1,72	8,50	764,86	558,75	0,731
60	F	7,10	5,75	1,26	5,2	0,8	692	...	1,40	0,20	848,32	611,90	0,721

NOTA: Os valores marcados por x foram omitidos para evitar sua individualização durante a análise estatística e são os que se seguem: n° 19 - FA= 1262 U/l; n° 30 - Pi= 2,3 mg/dl; n° 33 - FA= 1197 U/l; n° 40 - T₄ total= 1,0 µg/dl, T₄ livre= 0,30 ng/dl e TSH >75 µU/ml.

(1) Responsável pelo paciente referia interrupção da l-T₄ por período maior que 7 dias no momento do estudo.

QUADRO 8 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): ESTATURA DOS PAIS E DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

continua

Nº	ESCORE-Z DA ESTATURA DA MÃE	ESCORE-Z DA ESTATURA DO PAI	ESCOLARIDADE DA MÃE	ESCOLARIDADE DO PAI	RENDA FAMILIAR [salário(s)-mínimo(s) per capita]
1	-1,28	-0,26	Fundamental incompleto	Médio completo	1,0 - 2,0
2	-0,05	-0,96	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	1,0 - 2,0
3	0,57	1,43	Superior completo	Fundamental completo	> 2,0
4	-0,67	-0,26	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
5	-2,05	-0,96	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
6	-0,52	-2,34	Fundamental completo	Superior incompleto	1,0 - 2,0
7	0,10	-0,54	Médio completo	Médio completo	0,5 - 1,0
8	-0,52	-1,51	Médio completo	Fundamental completo	0,5 - 1,0
9	-1,59	0,16	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
10	-1,90	...	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
11	0,72	-0,26	Fundamental completo	Médio completo	> 2,0
12	-0,21	-0,26	Fundamental completo	Fundamental incompleto	≤ 0,5
13	-0,98	-1,37	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
14	-0,52	1,00	Superior completo	Médio completo	> 2,0
15	-0,52	-0,82	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
16	-2,19	-0,40	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
17	0,72	-0,40	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
18	1,34	0,86	Médio completo	Fundamental incompleto	1,0 - 2,0
19	-1,13	-2,06	Médio completo	Médio completo	> 2,0
20	-0,21	-1,37	Médio incompleto	Médio completo	1,0 - 2,0
21	-2,01	-1,65	Médio completo	Fundamental completo	≤ 0,5
22	-1,21	-2,34	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
23	0,26	0,02	Não alfabetizado	Não alfabetizado	≤ 0,5
24	0,38	-1,51	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
25	-1,59	0,58	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
26	-0,82	...	Fundamental incompleto	...	0,5 - 1,0
27	-0,08	-0,68	Fundamental incompleto	Fundamental completo	1,0 - 2,0
28	0,41	0,58	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
29	-1,71	-0,26	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	1,0 - 2,0
30	0,10	-0,38	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
31	-1,67	-0,96	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
32	-0,52	-0,96	Médio completo	Médio completo	> 2,0

QUADRO 8 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): ESTATURA DOS PAIS E DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Nº	ESCORE-Z DA ESTATURA DA MÃE	ESCORE-Z DA ESTATURA DO PAI	ESCOLARIDADE DA MÃE	ESCOLARIDADE DO PAI	conclusão	
					RENDA FAMILIAR [salário(s)-mínimo(s) per capita]	
33	-1,28	...	Fundamental incompleto	Médio incompleto		1,0 - 2,0
34	-0,98	-1,79	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		0,5 - 1,0
35	0,57	1,43	Fundamental completo	Médio completo		1,0 - 2,0
36	-2,13	-0,68	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		0,5 - 1,0
37	-0,59	-0,68	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		≤ 0,5
38	-1,97	-1,51	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		1,0 - 2,0
39	0,72	-1,79	Fundamental incompleto	Fundamental completo		0,5 - 1,0
40	-2,05	-0,96	Fundamental incompleto	...		≤ 0,5
41	-1,13	-0,68	Médio incompleto	Fundamental completo		≤ 0,5
42	-1,97	-0,96	Médio completo	Fundamental completo		1,0 - 2,0
43	-1,05	-1,93	Médio completo	...		1,0 - 2,0
44	1,03	-1,37	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		1,0 - 2,0
45	-0,55	-2,34	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		0,5 - 1,0
46	-1,44	-1,23	Fundamental incompleto	Médio completo		0,5 - 1,0
47	-0,67	-2,34	Fundamental incompleto	...		≤ 0,5
48	-0,70	0,30	Fundamental completo	Fundamental completo		1,0 - 2,0
49	0,57	-0,54	Superior completo	Superior completo		> 2,0
50	-0,75	-2,34	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		0,5 - 1,0
51	-1,82	...	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		≤ 0,5
52	-0,98	...	Médio completo	Fundamental incompleto		1,0 - 2,0
53	-1,13	-0,96	Superior completo	Superior completo		> 2,0
54	-1,90	-2,75	Fundamental incompleto	Médio incompleto		0,5 - 1,0
55	-3,12	-2,34	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		≤ 0,5
56	-1,51	-2,34	Médio incompleto	Médio completo		> 2,0
57	-2,05	-1,65	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		≤ 0,5
58	0,26	-0,26	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto		0,5 - 1,0
59	-1,13	-0,68	Médio completo	Fundamental incompleto		≤ 0,5
60	-0,67	-1,15	Fundamental completo	Fundamental incompleto		≤ 0,5

NOTA: Ensino Fundamental: antigo 1º Grau, de 1ª a 8ª série; Ensino Médio: antigo 2º Grau; Ensino Superior: Graduação.

QUADRO 9 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): OUTROS DADOS OBTIDOS NA ANAMNESE

continua

Nº	PESO AO NASCER (g)	COR DA PELE ⁽¹⁾	USO DE VITAMINA D NO 1º ANO DE VIDA ⁽²⁾	INGESTÃO DIÁRIA DE CÁLCIO (mg/dia)	QUALIDADE DA INGESTÃO DE CÁLCIO ⁽³⁾	ATIVIDADE FÍSICA REGULAR ⁽⁴⁾
1	3150	Não branca	Não soube informar	600,0	Inadequada	N
2	3200	Branca	Não soube informar	Aprox. 414,3	Inadequada	N
3	4110	Branca	N	1814,0	Adequada	N
4	3800	Branca	Não soube informar	925,0	Inadequada	N
5	3300	Branca	S	600,0	Inadequada	S
6	3700	Branca	S	Aprox. 1257,1	Inadequada	N
7	3390	Branca	N	Aprox. 357,1	Inadequada	N
8	3400	Branca	Não soube informar	450,0	Inadequada	S
9	3100	Branca	N	450,0	Inadequada	N
10	2950	Não branca	Não soube informar	600,0	Inadequada	N
11	3450	Não branca	N	800,0	Inadequada	N
12	3450	Branca	S	Aprox. 672,0	Inadequada	N
13	3300	Branca	Não soube informar	Aprox. 1857,1	Adequada	S
14	2900	Branca	S	950,0	Inadequada	N
15	3150	Branca	S	300,0	Inadequada	S
16	3920	Não branca	Não soube informar	200,0	Inadequada	N
17	3580	Branca	Não soube informar	600,0	Inadequada	N
18	3600	Branca	Não soube informar	Aprox. 1416,0	Adequada	S
19	3850	Não branca	N	700,0	Inadequada	N
20	3320	Branca	N	Aprox. 2156,0	Adequada	N
21	3300	Não branca	S	1400,0	Adequada	S
22	3800	Não branca	Não soube informar	1750,0	Adequada	N
23	2230	Branca	Não soube informar	600,0	Inadequada	N
24	3400	Não branca	Não soube informar	Aprox. 657,1	Inadequada	N
25	4570	Branca	S	1750,0	Adequada	N
26	3300	Não branca	N	700,0	Inadequada	N
27	3180	Não branca	Não soube informar	150,0	Inadequada	N
28	3730	Branca	N	300,0	Inadequada	N
29	2900	Não branca	N	300,0	Inadequada	N
30	3550	Branca	N	800,0	Inadequada	N
31	4350	Não branca	S	500,0	Inadequada	N
32	3440	Não branca	S	1400,0	Adequada	S

QUADRO 9 – PACIENTES COM HC (GRUPO A): OUTROS DADOS OBTIDOS NA ANAMNESE

Nº	PESO AO NASCER (g)	COR DA PELE ⁽¹⁾	USO DE VITAMINA D NO 1º ANO DE VIDA ⁽²⁾	INGESTÃO DIÁRIA DE CÁLCIO (mg/dia)	QUALIDADE DA INGESTÃO DE CÁLCIO ⁽³⁾	conclusão	
						ATIVIDADE FÍSICA REGULAR ⁽⁴⁾	
33	2770	Branca	N	Aprox. 1578,8	Adequada		N
34	3000	Branca	N	600,0	Inadequada		S
35	3640	Não branca	S	Aprox. 414,3	Inadequada		N
36	3550	Branca	S	700,0	Inadequada		N
37	3900	Não branca	N	1050,0	Inadequada		S
38	2800	Não branca	S	450,0	Inadequada		N
39	3250	Branca	Não soube informar	700,0	Inadequada		N
40	3300	Não branca	N	300,0	Inadequada		N
41	3600	Não branca	S	300,0	Inadequada		N
42	3550	Não branca	S	Aprox. 757,1	Inadequada		N
43	2600	Branca	Não soube informar	1500,0	Adequada		N
44	2970	Branca	S	Aprox. 557,1	Inadequada		N
45	3220	Branca	S	800,0	Adequada		N
46	3200	Branca	N	1100,0	Adequada		N
47	3500	Não branca	S	700,0	Inadequada		N
48	2610	Branca	N	Aprox. 657,1	Inadequada		S
49	3710	Branca	S	1000,0	Adequada		S
50	3330	Não branca	N	750,0	Inadequada		N
51	3295	Branca	S	Aprox. 556,1	Inadequada		N
52	2770	Não branca	S	500,0	Inadequada		N
53	2980	Não branca	S	1150,0	Adequada		N
54	2980	Não branca	Não soube informar	Aprox. 1207,1	Adequada		S
55	2560	Não branca	S	Aprox. 1170,3	Adequada		N
56	2750	Branca	S	800,0	Adequada		N
57	3790	Não branca	N	900,0	Adequada		N
58	3520	Branca	N	1550,0	Adequada		S
59	2960	Não branca	Não soube informar	900,0	Adequada		S
60	3780	Não branca	S	1000,0	Adequada		N

(1) Considerou-se como cor da pele não branca, indivíduos negros, pardos, mulatos, hispânicos, de origem asiática ou indígena, devido à grande miscigenação racial existente no Brasil.

(2) Como colecalciferol, na prevenção do raquitismo carencial.

(3) Conforme recomendações do INSTITUTE OF MEDICINE; THE FOOD AND NUTRITION BOARD (1997).

(4) Atividade física considerada regular quando realizada três ou mais vezes por semana.

TABELA 19 – DOSE l -T₄ (μg/kg/dia) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

continua

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	MÍN.
1	13,95	Ectopia	6,43	2,94	6,20	12,80	2,90
2	13,58	Ectopia	6,74	2,44	6,80	12,70	2,80
3	13,25	Agnesia	5,95	3,55	5,70	14,30	1,70
4	13,22	Ectopia	5,68	2,82	5,70	10,90	1,90
5	12,95	Agnesia	7,68	2,99	8,30	13,60	2,70
6	12,80	Ectopia	6,01	2,67	5,55	10,00	2,40
7	12,63	Agnesia	6,25	3,15	5,10	12,50	2,50
8	12,15	Agnesia	6,08	2,44	5,55	11,40	2,20
9	11,80	Disormonogênese	6,10	2,93	5,50	12,00	2,20
10	11,73	Ectopia	6,91	2,13	6,85	12,50	3,40
11	11,35	Disormonogênese	4,92	2,35	4,55	9,40	2,20
12	11,17	Ectopia	6,67	3,19	5,50	14,80	3,40
13	11,16	Ectopia	6,35	2,83	6,40	11,40	2,90
14	11,16	Disormonogênese	6,26	3,89	5,00	15,63	1,90
15	11,21	Ectopia	5,75	2,41	6,10	10,00	2,30
16	11,03	Ectopia	6,52	1,93	6,60	10,90	3,30
17	10,81	Ectopia	5,18	2,41	4,60	11,50	2,30
18	10,84	Agnesia	6,38	3,12	5,30	12,20	2,60
19	10,89	Ectopia	5,42	3,17	3,90	11,40	1,80
20	10,49	Agnesia	5,42	2,94	4,35	14,10	2,70
21	10,42	Agnesia	7,57	2,19	6,90	12,50	4,70
22	10,16	Agnesia	6,58	2,60	6,00	15,30	3,00
23	9,79	Ectopia	7,31	3,58	6,60	17,60	2,80
24	9,94	Agnesia	6,06	2,99	5,00	12,60	2,90
25	9,55	Disormonogênese	4,76	2,50	3,45	11,00	2,40
26	9,79	Agnesia	5,70	2,30	4,85	10,60	2,80
27	10,01	Hipoplasia	5,39	3,38	4,20	14,70	2,50
28	9,78	Ectopia	5,80	2,30	5,40	11,20	2,40
29	9,68	Ectopia	6,30	3,10	5,40	14,00	2,80
30	9,45	Hipoplasia	5,48	2,90	4,50	11,60	2,30
31	9,36	Agnesia	5,29	2,65	4,45	11,30	2,40
32	9,63	Ectopia	5,32	3,02	4,25	13,00	1,90
33	9,43	Agnesia	5,94	2,91	5,05	12,90	2,80
34	9,44	Disormonogênese	5,23	3,59	4,05	14,30	0,00
35	9,42	Agnesia	5,34	2,89	4,00	12,50	2,30
36	9,46	Ectopia	5,08	3,40	3,60	14,30	0,00
37	9,32	Ectopia	6,18	2,38	5,40	12,95	3,50
38	9,33	Ectopia	5,99	2,58	5,10	13,40	3,30
39	9,41	Disormonogênese	5,13	2,22	4,30	10,90	2,90
40	9,17	Agnesia	5,23	2,45	4,35	12,30	3,00
41	8,99	Agnesia	3,83	2,09	3,10	9,40	1,90
42	9,07	Agnesia	5,64	2,34	5,60	10,30	2,50
43	8,79	Ectopia	6,40	2,09	6,80	10,00	2,90
44	8,52	Disormonogênese	5,39	2,16	4,85	11,20	2,90
45	8,31	Ectopia	5,35	3,05	4,30	12,90	2,50
46	8,99	Ectopia	5,23	2,01	4,50	9,30	3,10
47	8,37	Agnesia	6,05	2,16	5,30	10,80	3,30
48	8,16	Disormonogênese	4,05	2,26	3,00	9,10	2,20
49	8,04	Disormonogênese	4,47	2,17	3,85	10,03	2,30
50	8,11	Ectopia	4,76	2,50	3,85	11,10	2,70
51	7,47	Ectopia	6,20	1,94	5,40	10,70	4,40
52	7,66	Agnesia	5,09	2,57	4,50	11,70	2,40
53	7,87	Hipoplasia	4,74	2,39	4,10	11,20	2,20
54	7,42	Ectopia	4,74	2,11	4,00	10,00	2,70

TABELA 19 – DOSE $I-T_4$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	conclusão	
							MÍN.	
55	7,89	Agnesia	5,04	2,24	4,30	10,80	2,50	
56	7,52	Hipoplasia	4,69	2,93	3,50	11,40	1,80	
57	7,54	Ectopia	6,60	1,89	6,20	11,90	4,40	
58	7,53	Ectopia	4,91	2,48	3,95	11,20	2,70	
59	7,08	Agnesia	7,11	1,66	6,40	11,30	5,30	
60	7,10	Agnesia	5,72	2,74	4,60	12,60	3,40	

TABELA 20 – TSH ($\mu\text{U/ml}$) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

continua

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	MÍN.
1	13,95	Ectopia	2,89	4,14	0,57	13,30	0,020
2	13,58	Ectopia	11,45	17,25	1,69	44,90	0,020
3	13,25	Agnesia	3,01	4,43	1,53	14,60	0,010
4	13,22	Ectopia	2,58	4,31	0,50	13,40	0,020
5	12,95	Agnesia	8,29	11,05	2,83	40,90	0,010
6	12,80	Ectopia	6,40	8,24	4,52	30,60	0,020
7	12,63	Agnesia	4,62	5,54	1,26	16,40	0,020
8	12,15	Agnesia	6,35	10,69	1,06	39,00	0,008
9	11,80	Disormonogênese	2,73	5,82	0,53	23,20	0,020
10	11,73	Ectopia	11,00	16,84	1,35	43,77	0,010
11	11,35	Disormonogênese	2,32	3,04	1,44	12,68	0,020
12	11,17	Ectopia	4,15	6,15	1,74	24,00	0,020
13	11,16	Ectopia	5,20	7,23	1,42	22,26	0,020
14	11,16	Disormonogênese	1,90	2,58	0,91	8,96	0,010
15	11,21	Ectopia	3,56	4,45	1,59	14,20	0,020
16	11,03	Ectopia	6,02	7,36	1,71	21,40	0,021
17	10,81	Ectopia	3,32	4,05	1,52	13,10	0,020
18	10,84	Agnesia	4,91	7,69	1,66	32,50	0,020
19	10,89	Ectopia	2,43	3,79	0,68	12,80	0,020
20	10,49	Agnesia	8,59	11,35	2,91	34,40	0,010
21	10,42	Agnesia	6,05	9,80	1,94	36,00	0,010
22	10,16	Agnesia	9,53	9,68	5,85	30,50	0,076
23	9,79	Ectopia	7,76	12,60	1,27	49,71	0,002
24	9,94	Agnesia	3,77	7,28	0,55	24,80	0,010
25	9,55	Disormonogênese	3,78	5,51	0,86	16,90	0,020
26	9,79	Agnesia	3,43	5,94	0,10	23,96	0,010
27	10,01	Hipoplasia	8,20	12,43	2,35	40,40	0,049
28	9,78	Ectopia	4,27	5,25	1,48	15,37	0,020
29	9,68	Ectopia	7,74	13,40	2,95	42,70	0,010
30	9,45	Hipoplasia	2,77	2,96	1,72	9,18	0,110
31	9,36	Agnesia	7,39	9,23	5,35	40,70	0,020
32	9,63	Ectopia	2,38	3,65	1,29	12,59	0,020
33	9,43	Agnesia	3,68	6,25	0,54	20,55	0,030
34	9,44	Disormonogênese	2,49	3,06	1,57	11,00	0,020
35	9,42	Agnesia	4,22	8,42	0,91	34,20	0,030
36	9,46	Ectopia	5,40	10,98	1,17	35,60	0,010
37	9,32	Ectopia	7,23	6,78	6,70	18,70	0,043
38	9,33	Ectopia	8,60	9,79	4,67	31,50	0,034
39	9,41	Disormonogênese	7,28	8,67	3,93	23,80	0,006
40	9,17	Agnesia	12,41	16,55	2,94	46,40	0,040
41	8,99	Agnesia	3,55	5,47	0,97	17,50	0,010
42	9,07	Agnesia	8,12	9,75	2,70	34,00	0,020
43	8,79	Ectopia	8,96	11,14	5,35	45,90	0,020
44	8,52	Disormonogênese	6,00	8,28	2,79	33,70	0,180
45	8,31	Ectopia	8,02	8,73	3,93	31,80	0,740
46	8,99	Ectopia	4,25	5,66	2,79	24,20	0,010
47	8,37	Agnesia	8,78	11,58	1,65	30,70	0,010
48	8,16	Disormonogênese	2,93	3,35	1,06	10,50	0,050
49	8,04	Disormonogênese	2,78	3,75	1,53	15,40	0,020
50	8,11	Ectopia	4,60	5,31	4,02	22,30	0,230
51	7,47	Ectopia	11,84	13,09	8,07	42,20	0,931
52	7,66	Agnesia	5,61	7,74	2,73	27,90	0,026
53	7,87	Hipoplasia	5,39	5,29	2,49	15,50	0,040
54	7,42	Ectopia	7,47	7,03	6,53	27,60	0,020

TABELA 20 – TSH ($\mu\text{U/ml}$) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	conclusão	
							MÍN.	
55	7,89	Agnesia	5,94	7,02	1,13	19,30	0,020	
56	7,52	Hipoplasia	1,09	0,89	1,02	2,58	0,010	
57	7,54	Ectopia	9,12	13,41	4,41	49,23	0,003	
58	7,53	Ectopia	3,28	5,31	1,14	20,20	0,010	
59	7,08	Agnesia	11,80	14,78	5,19	48,60	0,510	
60	7,10	Agnesia	5,81	10,00	0,74	36,70	0,005	

NOTA: Foram excluídos valores iniciais e valores obtidos durante a suspensão da $l\text{-T}_4$ para realização da cintilografia de tireóide e, para fins estatísticos, valores de TSH superiores a $50,0 \mu\text{U/ml}$ resultantes da interrupção não recomendada da $l\text{-T}_4$ ou seu uso irregular.

TABELA 21 – T₄ TOTAL (µg/dl) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

continua

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	MÍN.
1	13,95	Ectopia	12,92	2,70	12,67	17,90	8,49
2	13,58	Ectopia	12,10	2,74	12,00	17,50	7,03
3	13,25	Agenesia	13,85	3,53	13,65	21,09	7,59
4	13,22	Ectopia	14,36	3,30	12,90	21,50	10,10
5	12,95	Agenesia	11,98	2,69	12,40	18,00	6,78
6	12,80	Ectopia	13,16	4,64	12,66	22,14	5,80
7	12,63	Agenesia	13,26	3,72	13,80	19,43	5,27
8	12,15	Agenesia	12,33	3,73	13,00	18,92	4,79
9	11,80	Disormonogênese	13,97	4,24	14,00	20,10	5,79
10	11,73	Ectopia	12,05	4,12	10,10	21,43	7,83
11	11,35	Disormonogênese	11,99	3,03	11,68	17,87	7,44
12	11,17	Ectopia	10,27	3,04	9,89	17,72	6,42
13	11,16	Ectopia	16,21	4,56	15,1	25,87	10,20
14	11,16	Disormonogênese	12,50	4,67	11,47	21,90	5,68
15	11,21	Ectopia	14,10	2,99	13,69	22,50	10,19
16	11,03	Ectopia	11,78	1,88	11,20	14,99	8,74
17	10,81	Ectopia	12,18	2,21	11,70	16,20	8,73
18	10,84	Agenesia	15,35	4,63	14,18	25,80	9,31
19	10,89	Ectopia	13,41	2,24	12,70	19,26	10,60
20	10,49	Agenesia	13,92	2,80	13,90	19,70	8,40
21	10,42	Agenesia	13,44	3,56	13,52	19,82	7,57
22	10,16	Agenesia	11,51	3,95	9,88	19,30	7,60
23	9,79	Ectopia	12,09	2,59	12,19	16,53	5,55
24	9,94	Agenesia	12,52	2,45	11,90	17,01	8,99
25	9,55	Disormonogênese	12,02	3,26	11,72	19,04	7,05
26	9,79	Agenesia	13,56	3,14	12,56	19,39	8,83
27	10,01	Hipoplasia	14,44	4,14	13,30	23,12	6,90
28	9,78	Ectopia	15,07	3,62	14,25	24,57	7,12
29	9,68	Ectopia	13,03	4,82	12,80	23,10	7,58
30	9,45	Hipoplasia	11,86	3,87	10,67	23,40	7,99
31	9,36	Agenesia	14,59	3,72	13,70	25,90	11,18
32	9,63	Ectopia	11,90	2,75	11,65	19,99	8,27
33	9,43	Agenesia	12,97	2,22	12,86	17,63	9,89
34	9,44	Disormonogênese	13,70	3,76	12,60	21,05	8,73
35	9,42	Agenesia	12,51	3,07	12,00	18,18	6,45
36	9,46	Ectopia	10,59	3,34	10,20	21,70	5,95
37	9,32	Ectopia	11,81	2,42	11,22	15,99	9,01
38	9,33	Ectopia	14,54	3,38	13,20	24,30	10,70
39	9,41	Disormonogênese	13,79	4,11	12,90	24,10	9,82
40	9,17	Agenesia	13,85	5,95	12,10	25,60	7,21
41	8,99	Agenesia	13,17	3,20	12,95	20,35	9,06
42	9,07	Agenesia	14,83	3,23	15,70	19,70	8,89
43	8,79	Ectopia	11,46	2,29	11,03	16,00	8,04
44	8,52	Disormonogênese	13,59	3,32	12,75	22,90	9,84
45	8,31	Ectopia	13,62	2,30	13,20	18,41	8,92
46	8,99	Ectopia	13,72	4,72	12,20	23,90	8,67
47	8,37	Agenesia	13,62	2,51	14,10	17,60	10,10
48	8,16	Disormonogênese	11,55	2,55	11,45	17,40	7,26
49	8,04	Disormonogênese	13,54	3,23	12,68	20,60	9,20
50	8,11	Ectopia	13,25	3,53	12,50	19,60	7,83
51	7,47	Ectopia	10,84	2,22	10,78	13,43	6,89
52	7,66	Agenesia	13,38	3,17	12,60	19,40	9,24
53	7,87	Hipoplasia	12,75	3,05	12,00	20,40	8,72
54	7,42	Ectopia	13,74	3,58	12,10	22,00	9,98

TABELA 21 – T₄ TOTAL (µg/dl) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	conclusão	
							MÍN.	
55	7,89	Agnesia	14,40	4,01	12,50	23,50	10,30	
56	7,52	Hipoplasia	12,64	3,32	11,10	21,00	9,77	
57	7,54	Ectopia	10,30	4,64	10,37	17,70	4,23	
58	7,53	Ectopia	13,09	2,45	12,30	19,00	10,80	
59	7,08	Agnesia	12,73	3,29	12,10	20,00	9,02	
60	7,10	Agnesia	14,29	5,12	13,90	22,80	6,41	

NOTAS: Foram excluídos valores iniciais e valores obtidos durante a suspensão da l-T₄ para realização da cintilografia de tireóide.

Não foram excluídos valores de T₄ total acima de 20,0 µg/dl nos primeiros dois anos de vida, uma vez que manter níveis altos de T₄ total é recomendado e, nestes pacientes, o TSH não estava suprimido.

TABELA 22 – T₄ LIVRE (ng/dl) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

continua

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	MÍN.
1	13,95	Ectopia	1,82	0,32	1,77	2,31	1,40
2	13,58	Ectopia	1,64	0,51	1,35	2,46	1,28
3	13,25	Agnesia	1,47	0,16	1,49	1,69	1,11
4	13,22	Ectopia	1,58	0,19	1,60	1,81	1,34
5	12,95	Agnesia	1,53	0,35	1,50	1,99	1,03
6	12,80	Ectopia	1,60	0,49	1,48	2,33	0,95
7	12,63	Agnesia	1,43	0,22	1,34	1,75	1,16
8	12,15	Agnesia	1,70	0,31	1,75	2,10	1,30
9	11,80	Disormonogênese	1,46	0,16	1,45	1,70	1,26
10	11,73	Ectopia	1,60	0,23	1,61	1,90	1,28
11	11,35	Disormonogênese	1,67	0,22	1,64	1,97	1,35
12	11,17	Ectopia	1,42	0,13	1,44	1,54	1,20
13	11,16	Ectopia	1,72	0,46	1,85	2,33	1,21
14	11,16	Disormonogênese	1,23	0,09	1,20	1,39	1,13
15	11,21	Ectopia	1,61	0,39	1,81	2,06	0,99
16	11,03	Ectopia	1,65	0,12	1,69	1,81	1,48
17	10,81	Ectopia	1,56	0,28	1,49	2,00	1,28
18	10,84	Agnesia	1,59	0,35	1,52	2,17	1,20
19	10,89	Ectopia	1,84	0,14	1,85	2,05	1,59
20	10,49	Agnesia	1,73	0,51	1,69	2,44	0,99
21	10,42	Agnesia	2,02	0,60	1,69	2,70	1,43
22	10,16	Agnesia	1,61	0,33	1,49	2,29	1,33
23	9,79	Ectopia	1,95	0,40	2,01	2,52	1,31
24	9,94	Agnesia	1,70	0,18	1,64	2,00	1,52
25	9,55	Disormonogênese	1,66	0,30	1,63	2,01	1,21
26	9,79	Agnesia	1,49	0,18	1,42	1,75	1,32
27	10,01	Hipoplasia	1,83	0,36	1,75	2,41	1,29
28	9,78	Ectopia	1,73	0,28	1,70	2,07	1,22
29	9,68	Ectopia	1,43	0,27	1,45	1,78	1,05
30	9,45	Hipoplasia	1,55	0,21	1,56	1,84	1,25
31	9,36	Agnesia	1,88	0,39	1,82	2,52	1,48
32	9,63	Ectopia	1,55	0,24	1,50	2,04	1,25
33	9,43	Agnesia	2,12	0,26	2,15	2,42	1,69
34	9,44	Disormonogênese	1,57	0,17	1,67	1,73	1,31
35	9,42	Agnesia	1,64	0,39	1,71	2,10	0,91
36	9,46	Ectopia	1,67	0,22	1,72	1,90	1,36
37	9,32	Ectopia	1,63	0,22	1,58	2,00	1,40
38	9,33	Ectopia	1,86	0,58	1,78	2,68	1,20
39	9,41	Disormonogênese	1,52	0,39	1,44	2,25	1,15
40	9,17	Agnesia	1,76	0,54	2,00	2,22	1,13
41	8,99	Agnesia	1,58	0,25	1,59	2,00	1,25
42	9,07	Agnesia	1,98	0,31	1,96	2,42	1,63
43	8,79	Ectopia	1,59	0,26	1,67	1,81	1,13
44	8,52	Disormonogênese	1,70	0,41	1,80	2,21	1,06
45	8,31	Ectopia	1,76	0,22	1,78	2,01	1,50
46	8,99	Ectopia	1,64	0,24	1,61	2,09	1,24
47	8,37	Agnesia	1,69	0,15	1,72	1,82	1,44
48	8,16	Disormonogênese	1,64	0,36	1,70	2,02	1,13
49	8,04	Disormonogênese	1,88	0,28	1,87	2,67	1,45
50	8,11	Ectopia	1,52	0,27	1,50	1,90	1,18
51	7,47	Ectopia	1,66	0,26	1,75	1,90	1,27
52	7,66	Agnesia	1,83	0,34	1,63	2,27	1,50
53	7,87	Hipoplasia	1,81	0,40	1,81	2,36	1,26
54	7,42	Ectopia	1,79	0,31	1,78	2,30	1,51

TABELA 22 – T₄ LIVRE (ng/dl) DOS PACIENTES COM HC (GRUPO A) DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO: MÉDIA, DESVIO-PADRÃO, MEDIANA, MÁXIMO E MÍNIMO

Nº	IC (anos)	ETIOLOGIA DO HC	MÉDIA	DP	MEDIANA	MÁX.	conclusão	
							MÍN.	
55	7,89	Agnesia	1,79	0,29	1,77	2,13	1,40	
56	7,52	Hipoplasia	1,49	0,28	1,37	2,00	1,20	
57	7,54	Ectopia	1,49	0,40	1,48	2,00	0,99	
58	7,53	Ectopia	1,63	0,29	1,65	1,93	1,11	
59	7,08	Agnesia	1,42	0,26	1,40	1,76	1,01	
60	7,10	Agnesia	1,70	0,52	1,45	2,74	1,31	

NOTA: Foram excluídos valores iniciais e valores obtidos durante a suspensão da l-T₄ para realização da cintilografia de tireóide.

APÊNDICE 5 – RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO B

TABELA 23 – GRUPO B: AVALIAÇÃO CLÍNICA E OSTEODENSITOMÉTRICA

Nº	SEXO	IRMAO COM HC	IC (anos)	IO (anos)	ESTÁDIO PUBERAL ⁽¹⁾	ESTATURA (ESCORE-Z)	PESO (ESCORE-Z)	IMC (ESCORE-Z)	ÁREA (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)
1c	F	S	7,38	6,83	I	-0,05	0,95	1,26	980,97	798,57	0,814
2c	M	S	12,23	11,00	I	-1,09	-0,70	0,03	1355,13	1147,15	0,847
3c	M	S	7,61	7,50	I	-0,64	-0,47	-0,13	887,83	616,74	0,695
4c	F	N	12,10	12,00	III	1,00	1,36	1,21	1693,81	1641,94	0,969
5c	M	S	10,45	12,50	I	0,42	1,81	1,94	1674,86	1529,82	0,913
6c	F	S	9,02	10,00	I	-0,26	0,21	0,51	1128,94	892,92	0,791
7c	M	S	11,39	12,00	I	-0,04	0,60	0,94	1467,62	1211,75	0,826
8c	F	N	8,78	8,83	I	0,36	0,15	-0,01	1166,44	987,53	0,847
9c	M	S	8,26	7,00	I	-1,55	-0,88	0,07	851,54	634,99	0,746
10c	F	S	11,10	10,50	II	-0,78	-1,13	-0,80	1111,60	857,61	0,772
11c	M	N	10,79	10,50	I	1,55	0,66	-0,03	1486,17	1410,43	0,949
12c	F	S	7,62	7,50	I	0,35	0,12	-0,15	927,34	644,80	0,695
13c	M	S	12,27	13,00	III	0,03	1,65	1,93	1854,69	1813,34	0,978
14c	F	S	7,35	7,50	I	0,13	0,45	0,52	966,05	768,47	0,795
15c	M	N	11,52	12,50	I	1,39	0,79	0,36	1627,29	1420,55	0,873
16c	F	S	7,89	7,50	I	-1,23	-0,88	-0,28	719,70	416,16	0,689
17c	F	N	11,17	12,50	III	1,52	1,57	1,32	1710,75	1566,34	0,916
18c	F	S	13,13	13,50	V	0,99	0,32	-0,20	1690,99	1458,25	0,862
19c	F	N	13,56	15,00	V	-0,26	0,31	0,46	1669,22	1513,79	0,907
20c	F	N	10,05	10,00	II	-0,40	0,47	0,99	1181,76	1042,46	0,882
21c	F	S	13,48	13,50	V	-1,19	-1,17	-0,82	1463,99	1274,24	0,870
22c	F	S	12,32	12,50	IV	-1,12	-1,02	-0,58	1260,38	992,66	0,788
23c	M	N	9,25	8,00	I	-0,61	1,19	1,70	1120,07	914,61	0,817
24c	F	N	7,90	7,83	I	-1,41	-1,83	-1,50	660,03	434,63	0,658
25c	F	N	13,17	15,00	V	-0,96	0,61	1,11	1722,84	1746,55	1,014
26c	F	N	12,08	10,50	III	-0,39	-1,52	-1,97	1267,24	1029,57	0,812
27c	M	N	10,18	7,00	I	-1,03	-1,73	-1,70	850,33	616,91	0,725
28c	F	N	8,33	8,00	I	-0,88	0,49	1,14	1025,32	876,42	0,855

(1) Estadiamento puberal segundo TANNER (1962): considerou-se estadiamento mamário para sexo feminino e estadiamento genital para sexo masculino.

QUADRO 10 – GRUPO B: ESTATURA DOS PAIS E DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Nº	ESCORE-Z DA ESTATURA DA MÃE	ESCORE-Z DA ESTATURA DO PAI	ESCOLARIDADE DA MÃE	ESCOLARIDADE DO PAI	RENDA FAMILIAR [salário(s)-mínimo(s) per capita]
1c	-0,52	-0,96	Médio completo	Médio completo	> 2,0
2c	-2,05	-0,96	Fundamental incompleto	...	≤ 0,5
3c	-1,97	-1,51	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	1,0 - 2,0
4c	-0,82	0,72	Médio completo	Médio completo	> 2,0
5c	-1,13	-0,96	Superior completo	Superior completo	> 2,0
6c	-2,05	-1,65	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
7c	-2,05	-1,65	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
8c	-1,90	-0,26	Fundamental incompleto	Médio completo	1,0 - 2,0
9c	-1,48	-2,48	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
10c	-1,24	-1,30	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
11c	0,57	-0,96	Médio completo	Médio completo	> 2,0
12c	-2,05	0,44	Médio incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
13c	-1,21	-2,34	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0
14c	-0,36	-0,50	Médio incompleto	Fundamental completo	0,5 - 1,0
15c	0,60	-0,96	Médio completo	Médio completo	> 2,0
16c	-3,12	-2,34	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	≤ 0,5
17c	-0,82	0,02	Médio completo	Médio completo	> 2,0
18c	0,47	-0,54	Fundamental completo	Fundamental completo	0,5 - 1,0
19c	-0,36	-0,68	Superior completo	Médio incompleto	> 2,0
20c	0,10	-0,40	Superior incompleto	Superior incompleto	> 2,0
21c	-1,44	-1,23	Fundamental incompleto	Médio completo	0,5 - 1,0
22c	-0,67	-2,48	Fundamental completo	...	≤ 0,5
23c	-0,45	-1,03	Médio completo	Médio completo	0,5 - 1,0
24c	-0,45	-1,03	Médio completo	Médio completo	0,5 - 1,0
25c	-1,28	-2,49	Médio completo	Médio completo	0,5 - 1,0
26c	-0,20	-0,68	Fundamental completo	Superior completo	1,0 - 2,0
27c	-0,20	-0,68	Fundamental completo	Superior completo	1,0 - 2,0
28c	-1,44	-1,23	Fundamental incompleto	Fundamental incompleto	0,5 - 1,0

NOTA: Ensino Fundamental: antigo 1º Grau, de 1ª a 8ª série; Ensino Médio: antigo 2º Grau; Ensino Superior: Graduação.

QUADRO 11 – GRUPO B: OUTROS DADOS OBTIDOS NA ANAMNESE

Nº	COR DA PELE ⁽¹⁾	USO DE VITAMINA D NO 1º ANO DE VIDA ⁽²⁾	INGESTÃO DIÁRIA DE CÁLCIO (mg/dia)	QUALIDADE DA INGESTÃO DE CÁLCIO ⁽³⁾	ATIVIDADE FÍSICA REGULAR ⁽⁴⁾
1c	Não branca	S	1400,0	Adequada	N
2c	Não branca	N	300,0	Inadequada	N
3c	Não branca	S	300,0	Inadequada	N
4c	Não branca	S	Aprox. 356,0	Inadequada	S
5c	Não branca	S	1200,0	Inadequada	N
6c	Não branca	S	900,0	Inadequada	N
7c	Não branca	S	400,0	Inadequada	N
8c	Não branca	S	1000,0	Adequada	N
9c	Não branca	S	300,0	Inadequada	N
10c	Branca	S	1300,0	Adequada	S
11c	Branca	S	1400,0	Adequada	S
12c	Branca	N	900,0	Adequada	N
13c	Não branca	N	1550,0	Adequada	S
14c	Branca	S	Aprox. 1271,4	Adequada	N
15c	Não branca	S	1150,0	Inadequada	S
16c	Não branca	S	1200,0	Adequada	N
17c	Não branca	N	Aprox. 471,4	Inadequada	S
18c	Não branca	Não soube informar	Aprox. 628,6	Inadequada	N
19c	Branca	S	900,0	Inadequada	N
20c	Branca	N	1800,0	Adequada	S
21c	Branca	N	Aprox. 942,9	Inadequada	N
22c	Branca	Não soube informar	1100,0	Inadequada	S
23c	Não branca	S	Aprox. 1672,0	Adequada	S
24c	Não branca	S	Aprox. 1672,0	Adequada	N
25c	Branca	S	1350,0	Adequada	S
26c	Branca	S	300,0	Inadequada	N
27c	Branca	S	300,0	Inadequada	S
28c	Não branca	S	Aprox. 685,7	Inadequada	N

(1) Considerou-se como cor da pele não branca, indivíduos negros, pardos, mulatos, hispânicos, de origem asiática ou indígena, devido à grande miscigenação racial existente no Brasil.

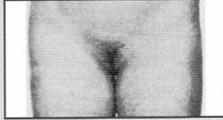
(2) Como colecalciferol, na prevenção do raquitismo carencial.

(3) Conforme recomendações do INSTITUTE OF MEDICINE; THE FOOD AND NUTRITION BOARD (1997).

(4) Atividade física considerada regular quando realizada três ou mais vezes por semana.

ANEXO 1 – CRITÉRIOS DE TANNER (1962) PARA ESTADIAMENTO PUBERAL

Desenvolvimento Puberal Feminino (Critérios de Tanner)³

Estágio	Estadiamento da Mama	Estadiamento dos pêlos pubianos
1 (Pré-adolescente)	 <p>Ausência de tecido mamário, somente o mamilo é elevado</p>	 <p>Sem presença de pêlos pubianos</p>
2	 <p>Broto mamário e aréola estão elevados, diâmetro da aréola está aumentado</p>	 <p>Existe um esparso crescimento de pêlos mais espessos e pigmentados ao longo dos grandes lábios</p>
3	 <p>Aumento do broto mamário, aumento do tecido mamário palpável</p>	 <p>Pêlos mais escuros, grossos e ondulados. Crescimento esparso sobre a junção do púbis</p>
4	 <p>Áréola e mamilo estão elevados formando um segundo montículo em relação ao restante da glândula</p>	 <p>Pêlo do tipo adulto, mas a área coberta por ele é menor que a vista na maioria dos adultos. Não existe crescimento dos pêlos na superfície medial da coxa.</p>
5 (Adulto)	 <p>Mama adulta com contornos arredondados e projeção do mamilo</p>	 <p>Pêlo do tipo adulto em quantidade e tipo, distribuído como um triângulo invertido. Existe crescimento de pêlos na superfície medial da coxa</p>

Desenvolvimento Puberal Masculino (Critérios de Tanner)³

Estágio	Estadiamento Genital	Estadiamento dos pêlos pubianos
1 (Pré-adolescente)	Testículos, escroto e pênis são do mesmo tamanho e proporção daqueles vistos na infância	Sem presença de pêlos pubianos
2	 Aumento do escroto e testículos, com alterações na textura e avermelhamento da pele da bolsa escrotal	Existe um esparso crescimento de pêlos mais espessos e pigmentados, localizados na base do pênis
3	 Crescimento do pênis, principalmente em comprimento. Crescimento adicional dos testículos e escroto	Pêlos mais escuros, grossos e ondulados. Crescimento esparso sobre a junção do púbis
4	 Crescimento adicional do pênis em comprimento e espessura, com aumento da glândula. Os testículos e escroto aumentam de tamanho. Existe escurecimento adicional da pele da bolsa escrotal	Pêlo do tipo adulto, mas a área coberta por ele é menor que a vista na maioria dos adultos. Não existe crescimento dos pêlos na superfície medial da coxa
5	 Genitália com aspecto adulto, tanto em tamanho como em formato. Nenhum aumento adicional é visto após esse estágio	Pêlo do tipo adulto em quantidade e tipo, distribuído como um triângulo invertido. Existe crescimento de pêlos na superfície medial da coxa, mas não acima da linha alba ou em qualquer lugar acima da base do triângulo invertido

**ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES
HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, 05 de julho de 2004.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Adriane de André Cardoso
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "DENSITOMETRIA ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO DIAGNOSTICADO POR TRIAGEM NEONATAL", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de julho de 2004. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Protocolo CEP/HC 861.091/2004-06

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 05 de janeiro de 2005.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador Do Comitê De Ética Em Pesquisa
Em Seres Humanos Do Hospital De Clinicas/UFPR