

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**RODRIGO BRUEL DA SILVEIRA**

**PUBERDADE E ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO  
CONGÊNITO DETECTADO POR TRIAGEM NEONATAL**

**CURITIBA**

**2012**

**RODRIGO BRUEL DA SILVEIRA**

**PUBERDADE E ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO  
CONGÊNITO DETECTADO POR TRIAGEM NEONATAL**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, Área de Concentração em Endocrinologia Pediátrica.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suzana Nesi França**

**Co-orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho**

**CURITIBA**

**2012**

*Aos meus queridos pais,  
Dr. Ernesto e Sra. Eloy Tereza,  
que me ensinaram a viver e são  
exemplos de dedicação à família e aos  
deveres do dia a dia. À minha amada  
esposa Erika e meu filho Rafael, minhas  
alegrias e razão de viver.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todas as pessoas que participaram e conviveram comigo durante a elaboração deste trabalho:

À Professora Dr.<sup>a</sup> Suzana Nesi França, pelos inúmeros ensinamentos durante a minha especialização, como orientadora da minha monografia e agora como orientadora deste trabalho. Admiro a sua dedicação aos alunos, ao Serviço de Endocrinologia Pediátrica e principalmente às crianças. Obrigado pela atenção, paciência e estímulo.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, pela oportunidade e confiança. Agradeço por estar sempre presente, disposto a ensinar a qualquer momento e mostrar a sua grande experiência na Medicina e na vida.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, também agradeço pela oportunidade e confiança. Obrigado por transmitir o seu valioso conhecimento com devoção.

À Professora Dr.<sup>a</sup> Margaret Cristina da Silva Boguszewski e à Professora Dr.<sup>a</sup> Rosana Marques Pereira, pela contribuição na minha formação profissional.

À Professora Dr.<sup>a</sup> Mônica Nunes Lima Cat, pela orientação da análise estatística deste trabalho.

Aos meus amigos da especialização e pós-graduação em Endocrinologia Pediátrica, Alexandre Menna Barreto, Juliana Rojas Ramos, Lucianna Machado Thá e Letícia Reis.

À Assistente Social e amiga Francisca de Lara, exemplo de dedicação às crianças e familiares.

Às secretárias da Unidade de Endocrinologia Pediátrica: Neuza, Vera e Marli pela ajuda com os prontuários e pedidos de exame.

À equipe de enfermagem da Unidade de Endocrinologia Pediátrica: Mariângela, Rose, Ariane, Terezinha, Ivone, Dirce e Lourdes que ajudam a medir e pesar as crianças com tanto carinho.

Aos funcionários do Arquivo, pela disposição em providenciar os prontuários.

Ao Dr. Nilton Willrich, da Secretaria Municipal de Saúde, pela sua ajuda no cálculo dos escores Z.

À equipe do Centro de Pesquisas da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, pelo trabalho que desenvolvem.

À Léia Rachel Castellar, pela editoração do trabalho.

Ao meu querido irmão Ricardo e minha cunhada Thaís, pela alegria da nossa amizade.

Aos meus sogros, Sr. Eurico e Sr.<sup>a</sup> Ieda, minha cunhada Karina e minha sobrinha Ana Vitória, que me acolheram com tanto carinho nessa família maravilhosa. Agradeço especialmente a Sr.<sup>a</sup> Ieda, professora de português, pela correção da tese.

Às crianças com hipotireoidismo congênito e seus familiares, razão deste estudo.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado  
em Saúde da Criança e do Adolescente



## *Parecer*

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestrando

*Rodrigo Bruel da Silveira,*

em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado:

**“PUBERDADE E ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM**

**HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO DETECTADO POR TRIAGEM NEONATAL”**

é de parecer favorável à *Aprovação* do acadêmico, habilitando-o ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Endocrinologia Pediátrica*.

A obtenção do título de Mestre está condicionada às correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas nas Normas Internas deste Curso de Pós-Graduação.

Curitiba, 20 de dezembro de 2012.

*Professora Suzana Nest Franca*  
UFPR, Orientadora e Presidente da Banca Examinadora.

*Professora Marília Martins Guimarães*  
UFRJ, Primeira Examinadora.

*Professora Julienne Angela Ramires de Carvalho*  
UFPR, Segunda Examinadora.

*Professora Rosana Marques Pereira*  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

## RESUMO

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o crescimento normal. Baixa estatura e atraso puberal são consequências do hipotireoidismo sem tratamento adequado. No Estado do Paraná, a triagem neonatal (TN) para hipotireoidismo congênito (HC) é realizada pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional desde 1990, e todas as crianças detectadas eram encaminhadas à Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná e acompanhadas sob o mesmo protocolo. Este trabalho teve como objetivo avaliar o crescimento e o desenvolvimento puberal de pacientes com HC diagnosticado por TN. A população do estudo originou-se de 758 crianças com TN positiva e constituiu-se de 174 pacientes (123 do sexo feminino). A mediana da idade cronológica (IC) no início do tratamento foi 24 dias e a dose média inicial de levotiroxina ( $l\text{-T}_4$ )  $11,7 \pm 1,9 \mu\text{g/kg/dia}$ . Quanto à etiologia, 76% tinham disgenesia e 24% disormonogênese. O controle laboratorial de acordo com os valores de  $T_4$  foi considerado adequado em todas as idades, porém a proporção de pacientes com TSH acima dos valores de referência aumentou com o avançar da puberdade, chegando a 44,6% nas meninas no período da menarca. A média da IC no início da puberdade (IP) dos meninos foi  $11,5 \pm 1,3$  anos. A média da estatura (E) no IP dos meninos foi  $144,2 \pm 6,2$  cm. Quinze meninos alcançaram a E final. A média da E final dos meninos foi  $172,3 \pm 7,0$  cm (escore Z: -0,01) e acima da estatura alvo (EA) ( $p < 0,01$ ). A média da IC no IP das meninas foi  $9,7 \pm 1,2$  anos. A média da E no IP das meninas foi  $136,9 \pm 6,8$  cm. A média da IC de 81 meninas na menarca foi  $12,1 \pm 1,1$  anos e a IO foi  $12,9 \pm 0,9$  anos, com diferença significativa ( $p = 0,01$ ). A média da E na menarca foi  $153,7 \pm 6,5$  cm. A média da E final de 66 meninas foi  $160,1 \pm 5,9$  cm (escore Z: -0,09), acima da EA ( $p < 0,001$ ). A porcentagem de obesidade e sobrepeso foi menor que o relatado em Curitiba. Os meninos com valor de TSH  $< 4,67\text{mU/L}$  no IP apresentaram escore Z da E final maior que os meninos com TSH  $> 4,67\text{mU/L}$  ( $p = 0,04$ ). Não houve correlação do escore Z de estatura no IP e na última avaliação com a idade de início de tratamento, dose da  $l\text{-T}_4$ ,  $T_4$  e TSH pré-tratamento, etiologia do HC e escore Z da EA. Os escores Z de estatura no IP e da E final dos meninos e das meninas e, destas na menarca, foram maiores do que os escores Z da EA. O crescimento e a evolução puberal dos pacientes deste estudo não diferem dos estudos de crianças brasileiras normais e de grupos de crianças com HC publicados na literatura.

**Palavras-chave:** Hipotireoidismo congênito. Puberdade. Crescimento. Estatura final.

## ABSTRACT

Thyroid hormones are essential for normal growth. Short stature and delayed puberty are consequences of inadequate treatment of hypothyroid children. In the State of Paraná, the congenital hypothyroidism (CH) screening program is made by the Ecumenical Foundation for Protection of the Handicapped since 1990, and all affected children were referred to the Pediatric Endocrinology Unit of the Department of Pediatrics of the Federal University of Paraná, where they are followed under the same protocol. This study aimed to evaluate growth and pubertal parameters of CH patients diagnosed by neonatal screening. The study sample originated of 758 neonates with positive newborn screening and consisted of 174 patients (123 females). Median chronological age (CA) at start of treatment was 24 days and mean initial levothyroxine ( $l$ -T<sub>4</sub>) daily dose was  $11.7 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Concerning etiology, 76% had dysgenesis and 24% dyshormonogenesis. Laboratory control, according to the values of T<sub>4</sub>, was considered appropriate for all ages, but the proportion of patients with TSH above the reference values increased with advancing puberty, reaching 44.6% in girls in the period of menarche. Mean CA at onset of puberty (OP) in boys was  $11.5 \pm 1.3\text{y}$ . Mean of height (H) at OP of the boys was  $144.2 \pm 6.2\text{cm}$ ; fifteen reached final height (FH) with a mean  $172.3 \pm 7.0\text{cm}$ , with a Z-score of -0.01 that is significantly greater than target height (TH) Z-score ( $p < 0.01$ ). Mean CA at OP of girls was  $9.7 \pm 1.2\text{y}$ , with a mean  $136.9 \pm 6.8\text{cm}$ . Mean CA of 81 girls at menarche was  $12.1 \pm 1.1$ , with a corresponding bone age (BA) of  $12.9 \pm 0.9\text{y}$  ( $p = 0.01$ ) and mean  $153.7 \pm 6.5$ . Sixty-six girls reached FH, with a mean  $160.1 \pm 5.9\text{cm}$ , with a Z-score of -0.09 that is significantly greater than TH Z-score ( $p < 0.001$ ). Overweight and obesity percentages observed in these children were lower than those reported in the city of Curitiba. Mean FH Z-score of boys whose TSH at OP was  $< 4.67\text{ mU/L}$ , was greater than that of boys with TSH  $> 4.67\text{ mU/L}$ . There was no correlation between H Z-scores at OP and of FH with age of start of treatment, dose of  $l$ -T<sub>4</sub>, initial values of T<sub>4</sub> and TSH, etiology, and TH Z-score. Growth and pubertal development of the patients of this study are not dissimilar of those of normal Brazilian children and CH children of other studies.

**Keyword:** Congenital hypothyroidism. Puberty. Growth. Final height.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	50
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO (MENINOS).....	54
GRÁFICO 3 - MEDIANAS (IC 95%) DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DOS MENINOS .....	54
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ESTATURA FINAL DOS MENINOS .....	57
GRÁFICO 5 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ESTATURA FINAL DOS MENINOS .....	58
GRÁFICO 6 - MÉDIA DA IDADE ÓSSEA E DA IDADE CRONOLÓGICA DAS MENINAS NA MENARCA .....	61
GRÁFICO 7 - ESTÁDIO PUBERAL DE ACORDO COM TANNER NA MENARCA.....	62
GRÁFICO 8 - MÉDIA DA IDADE ÓSSEA E MÉDIA DA IDADE CRONOLÓGICA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DAS MENINAS .....	63
GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO .....	64
GRÁFICO 10 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DAS MENINAS.....	65
GRÁFICO 11 - MÉDIA DA IDADE ÓSSEA E DA IDADE CRONOLÓGICA NA MENARCA DAS MENINAS COM ESTATURA FINAL.....	67
GRÁFICO 12 - ESTADIO PUBERAL DE ACORDO COM TANNER NA MENARCA DAS MENINAS COM ESTATURA FINAL.....	68

GRÁFICO 13 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E DA ESTATURA FINAL DAS MENINAS.....	70
GRÁFICO 14 - MEDIANA DO ESCORE Z DE ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E DA ESTATURA FINAL DAS MENINAS.....	70
GRÁFICO 15 - CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO INÍCIO DO TRATAMENTO E O INÍCIO DA PUBERDADE DOS MENINOS .....	71
GRÁFICO 16 - CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO INÍCIO DO TRATAMENTO E O INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS.....	72
GRÁFICO 17 - ESCORE Z DE ESTATURA DOS PACIENTES QUE ATINGIRAM E QUE NÃO ATINGIRAM A ESTATURA FINAL....	74
GRÁFICO 18 - ESCORE Z DE ESTATURA FINAL DOS MENINOS EM RELAÇÃO AO VALOR DO TSH (mU/L) NO INÍCIO DA PUBERDADE.....	75
GRÁFICO 19 - ESTATURA FINAL DE MENINOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	81
GRÁFICO 20 - ESTATURA FINAL DE MENINAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	82

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES PRÉ-TRATAMENTO DE TSH E T <sub>4</sub> .....	50
TABELA 2 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO DOS MENINOS .....	51
TABELA 3 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DOS MENINOS .....	51
TABELA 4 - VALORES DE TSH, T <sub>4</sub> L E T <sub>4</sub> NO INÍCIO DA PUBERDADE DOS MENINOS.....	52
TABELA 5 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS MENINOS NO INÍCIO DA PUBERDADE .....	53
TABELA 6 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS MENINOS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	53
TABELA 7 - VALORES PRÉ-TRATAMENTO DE TSH E T <sub>4</sub> EM MENINOS QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL .....	55
TABELA 8 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO DOS MENINOS QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL.....	55
TABELA 9 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DOS MENINOS QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL .....	55
TABELA 10 - VALORES DE TSH, T <sub>4</sub> L E T <sub>4</sub> NO INÍCIO DA PUBERDADE DOS MENINOS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL .....	56
TABELA 11 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS MENINOS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	57
TABELA 12 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DAS MENINAS AO NASCIMENTO .....	58
TABELA 13 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DAS MENINAS.....	59
TABELA 14 - VALORES DE TSH, T <sub>4</sub> L E T <sub>4</sub> NO INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS .....	60
TABELA 15 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NO INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS .....	60
TABELA 16 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA MENARCA.....	61
TABELA 17 - VALORES DE TSH, T <sub>4</sub> L E T <sub>4</sub> NA MENARCA.....	63

TABELA 18 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DAS MENINAS .....	64
TABELA 19 - VALORES PRÉ-TRATAMENTO DE TSH E T <sub>4</sub> DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	65
TABELA 20 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	66
TABELA 21 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ALVO FAMILIAR DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	66
TABELA 22 - VALORES DE TSH, T <sub>4</sub> E T <sub>4</sub> L NO INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL .....	67
TABELA 23 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA MENARCA DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	68
TABELA 24 - VALORES DE TSH, T <sub>4</sub> L E T <sub>4</sub> NA MENARCA DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	69
TABELA 25 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL.....	69
TABELA 26 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO PESO E ESTATURA AO NASCIMENTO E O ESCORE Z DA ESTATURA NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	72
TABELA 27 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS E ESTATURA ALVO E O ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO .....	73
TABELA 28 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS NO INÍCIO DA PUBERDADE E O ESCORE Z DO INÍCIO DA PUBERDADE E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO .....	73
TABELA 29 - IDADE CRONOLÓGICA DO INÍCIO DA PUBERDADE EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	78
TABELA 30 - ESTATURA NO INÍCIO DA PUBERDADE EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	79
TABELA 31 - IDADE CRONOLÓGICA DE MENINAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NA MENARCA .....	80

TABELA 32 - CONTRIBUIÇÃO DO CRESCIMENTO NA PUBERDADE PARA A ESTATURA FINAL DOS MENINOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	80
TABELA 33 - CONTRIBUIÇÃO DO CRESCIMENTO NA PUBERDADE PARA A ESTATURA FINAL DAS MENINAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DEHAL1	- <i>Iodotyrosine dehalogenase 1</i>
DP	- Desvio(s)-padrão
DUOXA2	- <i>Dual oxidase maturation factor 2</i> (fator de maturação da DUOX2)
DUOX2	- Dual oxidase 2
FEPE	- Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
FSH	- <i>Follicle stimulating hormone</i> (hormônio folículo estimulante)
GH	- <i>Growth hormone</i> (hormônio de crescimento)
GnRH	- <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> (hormônio liberador das gonadotrofinas)
HC	- Hipotireoidismo congênito
HESX1	- <i>Homeobox gene expression in embryonic stem</i>
HRQoL	- <i>Health-related quality of life</i> (qualidade de vida relacionada à saúde)
HT	- Hormônio(s) tireoidiano(s)
<sup>131</sup> I	- 131- iodo
<sup>123</sup> I	- 123- iodo
IGF1	- <i>Insulin-like growth factor 1</i> (fator de crescimento insulina-símile)
IL-6	- Interleucina 6
IL-8	- Interleucina 8
IMC	- Índice de massa corporal
LEPR	- <i>Leptin receptor</i> (receptor da leptina)
LH	- <i>Luteinizing hormone</i> (hormônio luteinizante)
LHX3	- LIM homeobox 3
LHX4	- LIM homeobox 4
<i>l</i> -T <sub>4</sub>	- Levotiroxina
MCT8	- <i>Monocarboxylate transporter 8</i>
NIS	- <i>Sodium-iodide symporter</i> (cotransportador sódio-iodeto)
NKX2.5	- <i>NK2 transcription factor related, locus 5</i>
PAX-8	- <i>Paired box-8</i>
PNTN	- Programa nacional de triagem neonatal
POUF1	- <i>Pituitary Transcription factor 1</i> (fator de transcrição pituitária 1)
PROP1	- <i>Prophet of POUF1</i>

PR	- Paraná
QI	- Quociente de inteligência
RN	- Recém-nascido(s)
SECISBP2	- <i>Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2</i>
SRTN	- Serviço de referência em triagem neonatal
T <sub>3</sub>	- Triiodotironina
T <sub>4</sub>	- Tiroxina ou tetraiodotironina
T <sub>4</sub> L	- Tiroxina livre ou tetraiodotironina livre
TBG	- Proteína ligadora da tiroxina
<sup>99m</sup> Tc	- Pertecnetato de sódio 99m
Tg	- Tireoglobulina
TNF-α	- <i>Tumor necrosis factor alfa</i> (fator de necrose tumoral alfa)
TR-α2	- <i>Thyroid receptor alfa 2</i> (receptor do hormônio tireoidiano alfa 2)
TR-β1	- <i>Thyroid receptor beta 1</i> (receptor do hormônio tireoidiano beta 1)
TRH	- <i>Thyrotropin-releasing hormone</i> (hormônio liberador de tireotrofina)
TSH	- <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireoide)
TSHR	- <i>Thyroid stimulating hormone receptor</i> (receptor do hormônio estimulante da tireoide)
TTF-1	- <i>Thyroid transcription factor 1</i> (fator de transcrição da tireoide 1)
TTF-2	- <i>Thyroid transcription factor 2</i> (fator de transcrição da tireoide 2)
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
Z	- Desvio (s) - padrão

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1 OBJETIVOS.....	20
1.1.1 Objetivo geral .....	20
1.1.2 Objetivos específicos.....	20
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	21
2.1 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	21
2.1.1 Histórico.....	21
2.1.2 Incidência .....	21
2.1.3 Fisiologia dos hormônios tireoidianos.....	22
2.1.4 Manifestações clínicas do hipotireoidismo congênito .....	25
2.1.5 Etiologia.....	25
2.1.5.1 Disgenesias .....	26
2.1.5.2 Resistência ao TSH.....	27
2.1.5.3 Disormonogênese tireoidiana.....	28
2.1.5.4 Hipotireoidismo central .....	29
2.1.5.5 Defeitos periféricos no metabolismo dos hormônios tireoidianos .....	30
2.1.5.6 Hipotireoidismo congênito transitório.....	30
2.1.6 Triagem neonatal do hipotireoidismo congênito .....	31
2.1.7 Diagnóstico.....	33
2.1.8 Tratamento .....	35
2.1.9 Prognóstico.....	36
2.1.10 Crescimento e puberdade no hipotireoidismo congênito.....	38
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	42
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	42
3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO .....	42
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA.....	42
3.3.1 População alvo .....	42
3.3.2 Critérios de inclusão .....	42
3.3.3 Critérios de exclusão .....	43
3.3.4 População de estudo.....	43
3.3.5 Amostra e técnica de amostragem .....	44



3.4	VARIÁVEIS DE ESTUDO .....	44
3.4.1	Variável dependente.....	44
3.4.2	Variáveis independentes .....	44
3.5	PROCEDIMENTOS .....	45
3.5.1	Instrumento de coleta de dados .....	45
3.5.1.1	Dados antropométricos .....	45
3.5.1.2	Laboratório .....	45
3.5.1.3	Triagem neonatal.....	46
3.5.1.4	Idade óssea .....	46
3.5.1.5	Acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes.....	47
3.5.2	Tabulação e gerenciamento de dados.....	47
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
3.7	ÉTICA EM PESQUISA.....	48
3.7.1	Termo de consentimento livre e esclarecido .....	48
3.8	FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS.....	49
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	50
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	50
4.2	DADOS ANTROPOMÉTRICOS, LABORATORIAIS E DE PUBERDADE DOS MENINOS .....	51
4.2.1	Dados antropométricos ao nascimento e dos pais dos meninos.....	51
4.2.2	Avaliação do início da puberdade dos meninos .....	51
4.2.3	Dados da última avaliação dos meninos .....	53
4.2.4	Avaliação dos meninos que atingiram estatura final.....	55
4.3	DADOS ANTROPOMÉTRICOS, LABORATORIAIS E DE PUBERDADE DAS MENINAS .....	58
4.3.1	Dados antropométricos ao nascimento e dos pais das meninas.....	58
4.3.2	Avaliação do início da puberdade das meninas .....	59
4.3.3	Avaliação da menarca .....	60
4.3.4	Dados da última avaliação das meninas .....	63
4.3.5	Avaliação das meninas com estatura final.....	65
4.4	AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO .....	71

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	76
5.1	DESCRIÇÃO GERAL .....	76
5.2	AVALIAÇÃO DA PUBERDADE .....	77
5.3	AVALIAÇÃO DA ESTATURA FINAL .....	80
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	84
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	85
	<b>ANEXOS</b> .....	94
	<b>PUBLICAÇÕES</b> .....	102



## 1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) representa uma das causas mais comuns de retardo mental evitável. O diagnóstico e o início do tratamento com poucas semanas de vida resultam em desenvolvimento neuropsicomotor próximo da normalidade (LAFRANCHI, 2011). O tratamento do hipotireoidismo neonatal é considerado uma emergência pediátrica visto que o hormônio tireoídiano (HT) é essencial para a maturação do sistema nervoso central, crescimento e desenvolvimento.

A baixa estatura e o atraso puberal são manifestações clássicas do hipotireoidismo não adequadamente tratado na infância. A maioria dos estudos mostra que a puberdade acontece normalmente e a estatura final é normal nos pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal e tratado adequadamente (DICKERMAN; DE VRIES, 1997; SALERNO *et al.*, 2001; BAIN; TOUBLANC, 2002; ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003; SATO *et al.*, 2007; GIBERT AGULLÓ *et al.*, 2010). Vários autores relataram aumento do índice de massa corporal (IMC) em crianças portadoras de HC comparadas a crianças normais (GRANT, 1994; SALERNO *et al.*, 2001; WONG; NG; DIDI, 2004). Léger *et al.* (2011) publicaram que adultos jovens com HC têm maior propensão a sobrepeso em relação a adultos jovens controles.

A triagem neonatal para HC tem sido realizada no Estado do Paraná (PR) desde 1990 pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE). Os pacientes detectados pela triagem eram encaminhados para avaliação e tratamento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR), por meio de convênio existente entre as duas instituições.

O acompanhamento dos pacientes é feito de acordo com protocolo estabelecido desde 1993. Isto permite que sejam realizados estudos detalhados dos efeitos da doença e dos resultados do tratamento (NESI-FRANÇA, 1997). Estudos preliminares realizados nesta mesma população avaliaram dados antropométricos de 280 crianças com HC do nascimento aos 13 anos de idade (NESI-FRANÇA, 2006) e desenvolvimento puberal de 97 crianças (SILVEIRA *et al.*, 2010) mostrando crescimento e desenvolvimento puberal normais. O grande número de pacientes com HC atendidos numa mesma instituição, sob um mesmo protocolo e com a estreita vigilância de uma equipe multiprofissional, além do pequeno número de publicações nacionais sobre

HC, especialmente no que se refere ao crescimento, desenvolvimento puberal e evolução em longo prazo motivaram a realização deste estudo.

## 1.1 OBJETIVO

### 1.1.1 Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo avaliar o crescimento e o desenvolvimento puberal de pacientes com HC detectado por triagem neonatal, acompanhados na UEP do Departamento de Pediatria da UFPR.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- a) Descrever o início e a evolução da puberdade.
- b) Descrever o crescimento e a estatura final.
- c) Correlacionar a puberdade e a estatura final com idade de início de tratamento, dose inicial de levotiroxina ( $l-T_4$ ), valor inicial de tiroxina ( $T_4$ ), etiologia do HC, controle laboratorial e estatura dos pais.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

#### 2.1.1 Histórico

O bócio foi descrito pela primeira vez entre os anos 2838-2698 AC no livro Pen-Ts'ao Tsing. O suposto autor, o imperador Shen-Nung recomendou algas Sargassum como um tratamento eficaz para o bócio. Embora já conhecido como uma condição médica, o HC não foi relatado nos textos médicos até o ano 1300, quando Arnaldus Villanova (bócio em Lucca) e Lanfrancus (bócio na Lombardia) o mencionaram. Muitos avanços no estudo do HC foram registrados desde então e mais notadamente nos últimos quarenta anos (SIMPSON; RAPAPORT, 2010).

#### 2.1.2 Incidência

Antes da instalação de programas de triagem neonatal a incidência de HC, diagnosticado após manifestações clínicas, era de 1:7000 a 1:10000. Após o início dos programas a incidência inicial descrita foi de 1:3000 a 1:4000 (ALM; LARSSON; ZETTERSTROM, 1978). Uma pesquisa mostrou que a incidência nos Estados Unidos aumentou de 1:4094 em 1987 para 1:2372 em 2002 (HARRIS; PASS, 2007). Vários fatores explicam o aumento da incidência. O pico da secreção do TSH (hormônio estimulante da tireoide) acontece após o nascimento. A alta mais precoce dos hospitais após o nascimento faz com que a coleta da amostra de sangue para a triagem do HC aconteça mais cedo, resultando em mais bebês ultrapassando o ponto de corte do TSH. Alguns programas também diminuíram o ponto de corte do TSH para prevenir a perda de casos de HC mais leves (LaFRANCHI, 2011). A incidência de HC em recém-nascidos (RN) prematuros é maior que em RN a termo, mas muitos casos são transitórios. O aumento de nascimentos de prematuros em aproximadamente 20 por

cento nos últimos 20 anos pode ter contribuído para o aumento da incidência do HC (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010). Além disso, há variação de prevalência entre as raças e etnias e, nos últimos anos, houve maior miscigenação racial. Vários programas americanos notaram maior prevalência nos asiáticos, americanos nativos e hispânicos em comparação aos brancos e menor prevalência na população afro-americana (HARRIS; PASS, 2007). Quase todos os estudos apontam uma preponderância de HC no sexo feminino, aproximadamente na razão de 2:1. Em países com aporte suficiente de iodo, 85% dos HC são devidos a disgenesias. O restante (10-15%) dos casos pode ser atribuído a erros inatos na síntese de HT, também chamados de disormonogênese, ou a defeitos no transporte periférico, metabolismo ou ação dos HT (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010). No Paraná, segundo o último levantamento, realizado em 2004, a prevalência de HC pesquisada pelo Programa de Triagem Neonatal da FEPE tem sido de aproximadamente 1: 4.000 nascidos vivos (FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL, 2014).

### 2.1.3 Fisiologia dos hormônios tireoidianos

Os HT têm um papel importante no desenvolvimento pré-natal e pós-natal do sistema nervoso central. Eles estão envolvidos em vários processos, tais como: neurogênese, gliogênese, mielinização, sinaptogênese, etc. A deficiência de HT, se não tratada, pode levar a danos graves nas funções cognitivas, motoras, neuroendócrinas entre outros efeitos. Alguns casos poderiam ser revertidos após a suplementação adequada de hormônios da tireoide logo após o nascimento. No entanto, existem outros processos celulares altamente sensíveis a baixos níveis de HT, com ocorrência em um período limitado de tempo durante o qual, se a ação do HT é inexistente ou deficiente, os danos estruturais e funcionais podem produzir defeitos permanentes (CARREÓN-RODRÍGUEZ; PÉREZ-MARTÍNEZ, 2012).

Os HT influenciam o crescimento e desenvolvimento, o consumo de oxigênio e a produção de calor, o metabolismo dos lipídios, carboidratos, proteínas, ácidos nucléicos, vitaminas e íons inorgânicos e têm efeitos importantes na ação de outros hormônios (FISHER; GRUETERS, 2008).

Os HT exercem um papel importante no crescimento pós-natal (WANG; SHAO; BALLOCK, 2010). Os principais receptores dos hormônios tireoidianos no tecido ósseo são o TR- $\alpha$ 2 (receptor do hormônio tireoidiano alfa 2) e o TR- $\beta$ 1 (receptor do hormônio tireoidiano beta 1), enquanto a placa de crescimento possui atividade da enzima deiodinase 2, responsável pela remoção de uma molécula de iodo da posição 5' da tiroxina e, portanto, pela sua conversão na forma ativa Triiodotironina ( $T_3$ ) (WEXLER; SHARRETS, 2007). Os receptores de HT estão presentes nos pré-condrócitos das placas de crescimento e nos condrócitos proliferativos; o  $T_3$  inibe a expansão clonal e a proliferação dos condrócitos e os direciona para a via de diferenciação hipertrófica terminal. Por meio dos receptores para HT expressos pelos osteoblastos, o  $T_3$  estimula a produção de osteocalcina, fosfatase alcalina osso-específica e IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile) pelos osteoblastos (FISHER; GRUETERS, 2008). As ações diretas dos HT na placa de crescimento incluem a regulação da proliferação dos condrócitos e o estímulo da diferenciação celular, da mineralização, da angiogênese e da síntese dos colágenos tipos II e X e da fosfatase alcalina (WEXLER; SHARRETS, 2007). Os HT regulam a diferenciação terminal de condrócitos da placa de crescimento, em parte, através da modulação da via de sinalização Wnt/beta-catenina. O IGF-1 tem sido descrito como um estabilizador de beta-catenina, e o HT é um conhecido estimulador da expressão do receptor de IGF-1 (WANG; SHAO; BALLOCK, 2010). Os HT são necessários para a maturação e fusão das epífises, embora a fusão possa ocorrer na ausência dos HT por ação dos esteroides sexuais. Os HT aumentam a taxa de remodelação óssea através do aumento do número de osteoclastos e da superfície de reabsorção e aumentam a calciúria (FISHER; GRUETERS, 2008). Os HT exercem efeitos indiretos sobre o crescimento, aumentando as ações dos reguladores da formação e reabsorção óssea como o IGF-1, IL-6 (interleucina 6) e IL-8 (interleucina 8) (WEXLER; SHARRETS, 2007). Os HT atuam também sobre o eixo do hormônio de crescimento (GH) - IGF-1, estimulando a síntese e secreção do GH pela hipófise. Além disso, potencializam o efeito estimulatório do GH sobre a síntese e ação do IGF-1 e estimulam a produção dos fatores de crescimento epidérmico e neural e da eritropoetina (FISHER; GRUETERS, 2008). A importância dos HT para o crescimento é evidenciada pelas alterações observadas no hipotireoidismo (disgenesia e desorganização da placa de crescimento, redução da diferenciação dos condrócitos hipertróficos e comprometimento da angiogênese e da formação da matriz extracelular, que resultam na interrupção do crescimento, baixa estatura e atraso da idade óssea)



e no hipertireoidismo (destacando-se o aumento da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea, aceleração na fusão das placas de crescimento podendo ocasionalmente resultar em baixa estatura) (SILVENTOINEN, 2003). O TSH também tem ações próprias sobre o tecido ósseo, incluindo a redução da remodelação óssea (por meio da inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o papel na mineralização (WEXLER; SHARRETS, 2007).

Os HT influenciam o desenvolvimento puberal e função reprodutora. O hipotireoidismo grave e de longa duração pode desencadear duas situações: puberdade atrasada e pseudo- puberdade precoce (Síndrome de Van Wyk-Grumbach). A puberdade atrasada é a forma mais frequente e por isso a mais importante. Acontece devido ao baixo peso e estatura do paciente e ao atraso da maturação óssea. A pseudo- puberdade precoce é bem menos frequente. Os pacientes também têm atraso na maturação óssea e estatura e peso baixos. Nas meninas a clínica é de: telarca, pubarca e menarca precoces e galactorréia. É comum a presença de cistos ovarianos. Nos meninos ocorre a macrorquidia. Muitas teorias tentam explicar a pseudo- puberdade precoce. Van Wyk e Grumbach postularam que esta síndrome resulta da “sobreposição” hormonal no *feed-back* negativo da secreção hormonal da pituitária, com excesso de produção de gonadotropinas e de TSH em resposta à deficiência de hormônios tireoidianos. A natureza específica da sobreposição hormonal foi consideravelmente explicada nos últimos anos. O aumento de TSH e prolactina plasmáticos podem ser explicados por sistemas comuns de controle neuro-humorais, estimulação do TRH e a dopamina inibindo ambos os hormônios. Embora as gonadotrofinas partilhem uma subunidade alfa de TSH e pareçam estar elevadas de acordo com a primeira geração de radioimunoensaios policlonais, não parecem ser sensíveis ao GnRH ou bioativas. Além disso, a maioria das crianças com hipotireoidismo prolongado tem maturação sexual atrasada e idade óssea atrasada. Recentemente, a síndrome também tem sido postulada a surgir a partir da atividade fraca do FSH ligada à elevação extrema do TSH. A hiperprolactinemia concomitante pode desempenhar um papel na precocidade sexual do hipotireoidismo. No entanto, parece improvável que seja a causa primária porque os níveis de prolactina não correspondem com o desenvolvimento puberal em crianças normais ou hipotireoidismo. No entanto, a hiperprolactinemia induzida provoca precocidade sexual em fêmeas de ratos. A capacidade de resposta do estrogênio ovariano e da progesterona à gonadotrofina

coriônica é aumentada pela prolactina, possivelmente por sua indução de receptores de LH ovarianos. Níveis médios de LH não mudam, apesar de que um aumento na secreção de gonadotrofina episódica não foi descartado. A supressão de hiperprolactinemia em hipotireoidismo experimental bloqueia a formação de cistos do ovário característicos do hipotireoidismo. Estes dados sugerem que a hiperprolactinemia sensibiliza os ovários a vestígios de gonadotrofinas presentes na pré puberdade. O tratamento com *L*-T4 estimula o crescimento e a maturação óssea e interrompe o sangramento vaginal e os sinais puberais na pseudo- puberdade precoce. A puberdade reinicia somente quando o organismo atinge a maturidade suficiente (ROSENFELD; COOKE; RADOVICK, 2008).

#### 2.1.4 Manifestações clínicas do hipotireoidismo congênito

As características clínicas do HC ao nascimento são leves e muitos RN permanecem sem diagnóstico ao nascimento. Isto acontece em parte porque o HT atravessa a barreira placentária. O HT medido no soro do cordão umbilical representa 25 a 50 por cento do normal (VULSMA; GONS; DE VIJLDER, 1989). Isto determina um efeito protetor, especialmente no cérebro do feto (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).

Os sintomas do HC são inicialmente discretos, no entanto a história materna e a gestação podem fornecer algumas pistas. Em 20 por cento, a gestação se estende até por volta das 42 semanas (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010). Pode-se também encontrar evidência de doença tireoidiana auto-imune materna ou deficiência de iodo na dieta. Os RN geralmente são calmos e dormem a noite toda. Outros sintomas incluem: choro rouco, constipação, icterícia prolongada, dificuldade na alimentação, constipação, hérnia umbilical, macroglossia, hipotermia, hipotonia, extremidades frias, palidez de pele, *livedo reticularis*, fontanela posterior ampla, ponte nasal baixa e edema (GRANT *et al.*, 1992). No exame inicial os sinais mais comuns são hérnia umbilical, macroglossia e pele fria ou manchada. Poucas crianças apresentam bócio e geralmente isto acontece nos casos de disormonogênese (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).

#### 2.1.5 Etiologia

O HC é classificado em permanente ou transitório. O permanente se refere à deficiência de HT que requer tratamento por toda a vida. O transitório se refere à deficiência transitória, descoberta ao nascimento, com recuperação da produção hormonal tireoidiana normal (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).

#### 2.1.5.1 Disgenesias

As disgenesias tireoidianas se apresentam de três formas: ectopia, agenesia e hipoplasia tireoidiana. Ectopia se refere à localização ectópica da glândula e representa dois terços dos HC devidos à disgenesia. Nestes casos um remanescente tireoidiano é usualmente encontrado ao longo do caminho do ducto tireoglossos. Agenesia se refere à completa ausência da glândula e, juntamente com as hipoplasias, representam um terço das disgenesias (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010). As disgenesias eram geralmente classificadas como de ocorrência esporádica; porém, recentes evidências apontam para a possibilidade de um componente genético. Um estudo revelou que 2% dos casos de disgenesia tireoidiana são de ocorrência familiar (CASTANET *et al.*, 2000). Os genes seguintes são descritos como causas de disgenesia:

- a) Fator de transcrição da tireoide 2 (*TTF-2*) - mutação *missense* homozigótica no *TTF-2* causa a síndrome de Bamforth-Lazarus (disgenesia tireoidiana, atresia de coanas, fenda palatina e cabelos espetados).
- b) Fator de transcrição da tireoide 1 (*TTF-1*) (também chamado fator de *NKX2.1*) - mutação neste gene tem sido associada com HC, *distress* respiratório e ataxia.
- c) *NKX2.5* (*NK2 transcription factor related, locus 5*) - é expresso em tecidos cardíacos e a mutação neste gene em pacientes com disgenesia tireoidiana sugere uma causa genética para o aumento de malformações cardíacas no HC.
- d) *Paired box-8* (*PAX-8*) – mutação neste gene parece causar disgenesia com ausência de outras anomalias congênicas. No entanto, *PAX-8* também é expresso no mesonefro e brotos uretéricos. Isso pode explicar

o aumento de incidência de malformação genitourinária em pacientes com HC (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).

Ramos *et al.* (2009) avaliaram 35 pacientes com hipoplasia de tireoide e 35 pacientes com glândula tireóide *in situ* de tamanho normal, portadores de HC. Mutações nos genes candidatos *PAX-8*, *NKX2.5* e TSH-R (receptor do TSH) foram estudadas e foi encontrado apenas um paciente com mutação do gene *PAX-8*, uma paciente com mutação nova do gene *NKX2.5*, quatro pacientes com substituição em heterozigose no gene *PAX-8* e dois pacientes com polimorfismo do gene do TSH-R. Este estudo mostra que na maioria dos pacientes com disgenesia a causa genética ainda é desconhecida.

#### 2.1.5.2 Resistência ao TSH

Existem várias formas de resistência ao TSH. Mutação no gene do TSH- R é descrita como causa de hipoplasia de tireoide. Outra forma de resistência ao TSH de herança dominante está ligada ao braço longo do cromossomo 15. Além disso, a resistência pode ocorrer na ausência da mutação do gene do TSH e também pode causar hipoplasia de tireoide. Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a, causado pela mutação na subunidade alfa da proteína estimuladora da ligação da guanina nucleotídeo, resulta em defeito na sinalização do TSH (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010; PERSANI *et al.*, 2010).

### 2.1.5.3 Disormonogênese tireoidiana

As disormonogêneses são geralmente doenças com herança autossômica recessiva, mas pelo menos uma condição tem herança autossômica dominante, a resistência ao TSH (VAN VLIET, 2009). Disormonogênese desencadeia hipotireoidismo com bócio; entretanto, o bócio raramente é encontrado em RN detectados pela triagem neonatal (ROJAS- RAMOS *et al.*, 2012).

A causa mais comum de disormonogênese é o defeito na atividade da peroxidase tireoidiana. A peroxidase tireoidiana usa peróxido de hidrogênio para ligar o iodo à tireoglobulina (Tg) dentro da glândula tireoide, formando T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Distúrbio grave da produção desta enzima causa defeito total na organificação do iodo e mutações leves causam defeitos parciais (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).

A Síndrome de Pendred é bem conhecida como uma forma de hipotireoidismo sindrômico, caracterizada pela tríade de hipotireoidismo, bócio e surdez. Esta síndrome é causada por um defeito genético do gene codificador da proteína transmembrana pendrina (codificada no 7q21-31), que age como um transportador cloreto-iodeto na tireoide e no ouvido interno. Defeito na pendrina causa comprometimento na organificação do iodo e estes pacientes têm teste de descarga do perclorato positivo (KOPP, 2000).

Foram descobertas mutações no gene da enzima dual oxidase 2 {conhecida como *DUOX2* (Dual oxidase 2) ou *THOX2*}. Elas causam disormonogênese devido à deficiência na geração de peróxido de hidrogênio, a herança pode ser autossômica dominante, o fenótipo é variável e pode ser uma causa permanente ou transitória de defeito total ou parcial na organificação do iodo (MORENO *et al.*, 2002).

Outras causas raras de disormonogênese incluem defeitos no transporte de sódio/iodo, resultado da mutação do gene localizado no cromossomo 19p12-13 que codifica o cotransportador sódio-iodeto (*NIS*) e defeito na ação da Tg, resultado da mutação no gene localizado no cromossomo 8q24.2-8q24.3 que codifica a Tg. Defeito da enzima iodotirosina deiodinase, que atua na conversão periférica do T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>, tem sido mostrada em indivíduos com hipotireoidismo e pode ser devido à mutação homozigótica nos genes *DEHAL1* (*Iodotyrosine dehalogenase 1*) ou *selenocysteine insertion sequence-binding protein 2* (*SECISBP2*) (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).

#### 2.1.5.4 Hipotireoidismo central

É uma doença caracterizada por defeito na produção de HT devido à estimulação insuficiente do TSH na tireóide normal. Esta condição é consequência de alteração anatômica ou funcional da glândula hipófise ou do hipotálamo, resultando em disfunção na secreção do TSH (PERSANI, 2012).

A incidência varia de 1:25000 a 1:100000 RN. Isto corresponde a 2 a 5% das causas de hipotireoidismo congênito (LaFRANCHI, 1999). Um estudo realizado na Holanda, utilizando as dosagens combinadas de TSH e T<sub>4</sub> e complementadas com proteína ligadora da tiroxina (TBG), detectou hipotireoidismo central em 1:20263 RN, perfazendo 13,5% do total de pacientes com hipotireoidismo congênito no período estudado. A maior parte dos pacientes tinha deficiências hormonais hipofisárias múltiplas (VAN TIJN *et al.*, 2005). Este trabalho alertou os endocrinologistas porque a incidência pode ser maior que a descrita atualmente e que talvez haja a necessidade de aprimorar os programas de triagem neonatal. A real prevalência de hipotireoidismo central é provavelmente maior do que a relatada. Quando o nível sérico de TSH estiver inapropriadamente baixo e associado a níveis baixos de T<sub>4</sub>L; hipotireoidismo de origem central deve ser investigado (YAMADA; MORI, 2008).

O hipopituitarismo congênito é frequentemente associado a defeitos na linha média, com displasia septo-óptica ou lábio leporino e/ou fenda palatina e pode ser parte de uma síndrome genética (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010). Embora possa ocorrer uma falha isolada na secreção do TSH, é mais frequente a falha combinada com outros hormônios hipofisários. Mutações nos genes que regulam o desenvolvimento da hipófise, que incluem *homeobox gene expression in embryonic cell (HESX1)*, LIM homeobox 3 (*LHX3*), LIM homeobox 4 (*LHX4*), *transcription factor 1 (POUF1)* e *prophet of POUF1 (PROP1)* são descritas como causa familiar de hipopituitarismo e podem desencadear outras deficiências hormonais além da deficiência do TSH. A mutação no gene *LEPR (leptin receptor)* pode desencadear hipotireoidismo central (PERSANI, 2012). Raramente defeitos genéticos específicos levam ao hipotireoidismo central. Estes incluem: deficiência isolada de TSH (causada pela mutação do gene TSH β) e resistência ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (mutação no gene do receptor do TRH) (COLLU *et al.*, 1997; MEDEIROS-NETO *et al.*, 1996; PERSANI, 2012).

#### 2.1.5.5 Defeitos periféricos no metabolismo dos hormônios tireoidianos

A passagem de HT para dentro da célula é facilitada por transportadores plasmáticos de membrana de HT. Uma mutação no gene que codifica *MCT8* (*monocarboxylase transporter 8*) foi descrita em 5 meninos como causa de hipotireoidismo ligado ao X associado com retardo mental e anormalidades neurológicas, incluindo quadriplegia. O transporte defeituoso parece prejudicar a passagem de  $T_3$  para os neurônios e é caracterizado por níveis séricos elevados de  $T_3$ , baixos de  $T_4$  e normais de TSH. Também é conhecido como Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (FRIESEMA *et al.*, 2006).

Resistência periférica à ação do HT foi descrita como causa de HC. Isto acontece em 90% dos casos devido a mutações em genes que codificam o receptor  $\beta$  do HT. Estas mutações são de herança autossômica dominante e indivíduos afetados são geralmente eutireoidianos, entretanto alguns indivíduos com hipotireoidismo foram descritos. Os níveis de  $T_3$  e  $T_4$  são levemente elevados se houver supressão do TSH. Com isso os casos geralmente não são detectados na triagem neonatal (OLATEJU; VANDERPUMP, 2006). A mutação do receptor  $\alpha$  dos hormônios tireoidianos foi descrita recentemente como causa de hipotireoidismo congênito em um paciente com retardo de crescimento, atraso no desenvolvimento e displasia óssea (BOCHUKOVA *et al.*, 2012).

#### 2.1.5.6 Hipotireoidismo congênito transitório

A evolução para o eutireoidismo geralmente ocorre nos primeiros meses de vida. As principais causas de HC transitório são:

- a) Deficiência de iodo - é mais comum nos países da Europa, especialmente nas crianças prematuras e ocorre devido à dieta materna deficiente de iodo (DELANGE, 1997).
- b) Transferência de anticorpos maternos bloqueadores da tireoide - anticorpos maternos podem atravessar a placenta e bloquear o receptor do TSH na

- tireoide de neonatos. Este efeito pode durar de 3 a 6 meses após o nascimento, quando o nível de anticorpos diminui (BROWN *et al.*, 1993).
- c) Exposição fetal a drogas antitireoidianas - podem causar decréscimo na síntese de hormônios tireoidianos fetais que dura por poucos dias até 2 semanas após o nascimento (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).
  - d) Exposição materna ao iodo - amiodarona administrada durante a gestação podem causar HC transitório no RN. Geralmente, isto se resolve por volta dos 4 a 5 meses de idade. HC transitório também pode ocorrer quando componentes antissépticos com iodo são usados na mãe ou após exposição a contrastes iodados (PAVAN-SENN *et al.*, 2008).
  - e) Exposição neonatal ao iodo - exposição neonatal a altas doses de iodo pode causar hipotireoidismo e acontece principalmente em prematuros (RASTOGI; LaFRANCHI, 2010).
  - f) Hemangioma hepático congênito pode produzir grande quantidade da enzima deiodinase iodotironina tipo 3. Isto produz um tipo de hipotireoidismo de consumo em que altas doses de  $l$ -T<sub>4</sub> são necessárias para manter o eutireoidismo. O nível sérico de T<sub>4</sub> é baixo e o de TSH e T<sub>3</sub> reverso são altos. O hipotireoidismo é resolvido com o tratamento do tumor (HUANG *et al.*, 2000).
  - g) Mutação no gene *DUOX2* e *DUOXA2* (*Dual oxidase maturation factor*) - também pode levar ao HC transitório (MORENO *et al.*, 2002; ZAMPRONI *et al.*, 2008).

#### 2.1.6 Triagem neonatal do hipotireoidismo congênito

A implementação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no Brasil foi iniciada pela Portaria GM/MS n.º 822 de 6 de junho de 2001 (Portaria SAS n.º 390 em 10 de junho de 2002 e Portaria SAS n.º 848 em 6 de novembro de 2002). A implantação do PNTN fundamentou-se na criação de uma rede estadual que tem como unidade central os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN). Atualmente todos os estados brasileiros participam do PNTN, com pelo menos um serviço de referência habilitado pelo Ministério da Saúde, sendo no total 34 SRTN.



A cobertura populacional varia nos diferentes estados, sendo em média de 78,9%, conforme dados de 2007. A região Sul apresenta a melhor média nacional, com cobertura de 87,1%. Em 2007, foram registrados no Brasil 3.035.096 nascidos-vivos e foram triados 2.394.691 RN, detectando-se 1231 crianças com HC (prevalência de 1:1945), com um total de 8770 crianças em acompanhamento em SRTN até o final desse mesmo ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A coleta do teste de triagem neonatal nos vários SRTN no Brasil é feita nas unidades básicas de saúde em todos os estados, exceto no estado do Paraná, em que a coleta da amostra dos RN é realizada nas maternidades no momento da alta e, se necessário, repetido nas unidades de saúde, e no estado de São Paulo, onde se realiza coleta mista. Todos os estados realizam a determinação de TSH em papel-filtro, com níveis de corte variando de 5,2 a 20 mU/L. Em três estados também é dosado T<sub>4</sub>. Dados do PNTN mostraram que em 48% dos casos, a coleta foi realizada antes dos sete dias de vida e, em 4,7%, após 30 dias de vida. A média da idade de início de tratamento no Brasil foi de 43 dias.

Em relação ao diagnóstico do HC, as maiores dificuldades na triagem neonatal são decorrentes da alta precoce, má coleta das amostras de sangue, erros no preenchimento dos cartões de coleta, mudanças de endereço que dificultam a localização de casos suspeitos e demora no envio das amostras aos laboratórios, além da desinformação. Além disso, outros problemas enfrentados pelo PNTN são decorrentes da cobertura irregular, que varia conforme o estado, idade de coleta do teste, tempo decorrente desde a coleta até o diagnóstico final, idade média da primeira consulta, pontos de corte variáveis no valor do TSH e acesso à  $I-T_4$ . A criação do PNTN representou um grande avanço, porém esforços devem ser empreendidos para otimizar o início do tratamento e seguimento. Preconiza-se acompanhamento por equipe multiprofissional dos pacientes detectados, busca ativa, avaliação psicométrica de rotina e investigação etiológica por cintilografia de tireoide e/ou ultrassom (VARGAS, 2008a).

Antes da implantação do PNTN o Estado do Paraná já possuía um programa de triagem neonatal para hipotireoidismo bem estabelecido, 100% gratuito e centralizado desde 1990. Dados de 2008 mostraram o Estado do Paraná com uma cobertura de 88% na triagem neonatal. A média de idade de coleta foi de três dias, pois o exame é realizado na maternidade. A média da idade de início do tratamento foi

de dois meses nos primeiros anos do programa, passando a 15 dias em 2007 (VARGAS, 2008b).

### 2.1.7 Diagnóstico

Os RN com triagem neonatal positiva para HC devem ser convocados imediatamente para uma avaliação médica e avaliação da função tireoidiana. A maioria dos testes séricos confirmatórios são realizados ao redor de 1 a 2 semanas de idade quando o pico do TSH diminuiu para menos de 10 mU/L. O RN com TSH sérico elevado e  $T_4$  e tiroxina livre ( $T_4L$ ) baixos tem o diagnóstico confirmado de HC primário. O RN com baixo nível sérico de  $T_4L$  e nível sérico baixo ou normal de TSH, tem o diagnóstico confirmado de HC central ou secundário. Os clínicos devem ter em mente que a maioria dos ensaios empregados para detectar o  $T_4$  pode gerar resultados falsamente baixos em certas situações como em prematuros, RN com baixa concentração sérica de TBG ou com doença aguda. RN com nível sérico de  $T_4$  total baixo e nível normal de TSH podem ter o diagnóstico de hipotireoidismo central, mas mais comumente tem deficiência de TBG. A determinação da TBG confirma o diagnóstico. O nível sérico de  $T_4L$  é normal em pacientes com deficiência de TBG e não é necessário tratamento (LaFRANCHI, 2011).

Uma vez confirmado que a criança é portadora de HC, são necessários estudos diagnósticos para determinar a sua etiologia. Os resultados destes estudos geralmente não alteram a decisão inicial de tratamento e por esta razão muitos programas de triagem os consideram opcionais no início (LaFRANCHI, 2011). Os exames utilizados para definir a etiologia do HC são:

- a) Cintilografia de tireoide: é o exame de imagem mais preciso na determinação do tamanho e localização de tecido tireoidiano. O 123- iodo ( $^{123}I$ ) ou pertecnetato de sódio 99m ( $^{99m}Tc$ ) podem ser usados em neonatos. O exame com 131- iodo ( $^{131}I$ ) utiliza doses maiores de radioatividade. A cintilografia de tireoide identifica aplasia, hipoplasia ou ectopia de tireoide. A captação ausente, tipicamente característica de aplasia de tireoide, também pode ser vista em RN com a mutação no gene TR  $\beta$ , mutações inativadoras do receptor do TSH, defeito na captação de iodo ou na

presença de anticorpos maternos bloqueadores do TSH. Por esta razão as crianças com ausência na captação de iodo devem fazer ultrassonografia de tireoide. Uma glândula grande com aumento na captação de radionuclídeos é compatível com disormonogênese. O teste de perclorato pode ser útil na identificação de defeito na oxidação e organificação (LaFRANCHI, 2011).

- b) Ultrassonografia de tireoide: a ausência de captação de radionuclídeos deve indicar a realização de ecografia para confirmar aplasia de tireoide. A ausência de captação, presença de tireoide de tamanho normal ou diminuído e localização tópica da tireoide visualizada na ecografia podem sugerir mutação no gene TR  $\beta$ , mutação inativadora do receptor do TSH, defeito na captação de iodo e passagem transplacentária de anticorpos maternos bloqueadores do TSH. Testes genéticos específicos e a dosagem de anticorpos irão ajudar no diagnóstico. Como na cintilografia de tireoide, a presença de bócio visualizada pela ecografia sugere o diagnóstico de disormonogênese (LaFRANCHI, 2011).
- c) Determinação da Tg sérica: em pacientes com ausência de captação de radionuclídeos, baixos níveis séricos de Tg são compatíveis com o diagnóstico de aplasia de tireoide, enquanto altos níveis séricos de Tg são compatíveis com mutação inativadora do receptor do TSH, defeito na captação de iodo ou passagem transplacentária de anticorpos maternos bloqueadores do TSH. Em pacientes com bócio e tireoglobulina sérica elevada existe a possibilidade de mutação no gene da Tg (LaFRANCHI, 2011).
- d) Determinação do iodo urinário: é indicado para crianças com HC nascidas em áreas endêmicas de bócio, se há história de ingestão excessiva de iodo pela mãe na gestação ou exposição do RN ao iodo (por exemplo: anti sépticos de pele iodados). O iodo urinário se aproxima à ingestão de iodo e o seu valor de referência em RN é de aproximadamente 50 a 100  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (LaFRANCHI, 2011).
- e) Estudos para determinar anomalias congênitas associadas ao HC: embora a maioria das anormalidades congênitas aconteça em 3% da população normal, podem ocorrer em mais de 10% dos RN com HC. O defeito mais comum é a anomalia cardíaca congênita. Um exame físico cuidadoso é importante e na presença de suspeita de anomalia cardíaca deve-se

realizar ecocardiografia. Problemas na audição são descritos em mais de 20% das crianças com HC, por isso todas as crianças com HC devem ser submetidas a testes de audição (LaFRANCHI, 2011).

### 2.1.8 Tratamento

A idade do início e a monitoração do tratamento são cruciais para assegurar pleno desenvolvimento neurológico dos pacientes com HC. A  $l$ -T<sub>4</sub> é a medicação de escolha. Embora o T<sub>3</sub> seja a forma biologicamente ativa do hormônio tireoidiano, estudos mostram que a maior parte do T<sub>3</sub> no cérebro é formada pela deiodinação local do T<sub>4</sub>. Por isso a reposição com T<sub>3</sub> para um desenvolvimento neurológico normal não é necessária (LaFRANCHI, 2011).

A dosagem inicial recomendada pela Academia Americana de Pediatria e pela Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica é 10-15 µg/kg/dia. Estudos comprovam que esta dosagem normaliza o T<sub>4</sub> e o T<sub>4</sub>L em 3 dias e o TSH em 3 a 4 semanas (SELVA *et al.*, 2002).

A dose diária de  $l$ -T<sub>4</sub> para os RN pode ser administrada diluída em água, leite materno ou fórmula. A  $l$ -T<sub>4</sub> não deve ser misturada com substâncias que interferem na absorção intestinal como: fórmula com proteína de soja, ferro concentrado ou cálcio. Embora seja recomendada a administração da  $l$ -T<sub>4</sub> com o estômago vazio e esperar 30 minutos para alimentação, isto não é prático para um lactente (ZEITLER; SOLBERG; PHARMACY AND THERAPEUTICS COMMITTEE OF THE LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2010).

O desenvolvimento do cérebro é dependente dos HT nos 2 a 3 primeiros anos de vida. Deve-se monitorar a função tireoidiana em intervalos frequentes o suficiente para ajustar a dose da  $l$ -T<sub>4</sub> e para manter os níveis séricos de TSH, T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L nos valores desejados (LaFRANCHI, 2011). A Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica recomendam monitoração do T<sub>4</sub>L ou T<sub>4</sub> total e TSH da seguinte forma: em 2 a 4 semanas após o início do tratamento com  $l$ -T<sub>4</sub>, a cada 1 a 2 meses nos 6 primeiros meses de vida, a cada 2 a 3 meses entre 6 meses e 3 anos de idade e a cada 6 a 12 meses até o final do crescimento. Recomendam avaliar a função tireoidiana 4 semanas após mudança de

dose da  $fT_4$  (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006; EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999). Balhara, Misra e Levitski (2011) mostraram, em um estudo recente, que com a monitoração da função tireoidiana a cada 3 a 4 meses entre os 6 meses e 3 anos de idade, existe o risco de que algumas crianças fiquem subtratadas por poucos meses.

A monitoração também é importante para verificar se o hipotireoidismo é permanente ou transitório. Se o diagnóstico não ficou bem esclarecido até os 3 anos de idade, é recomendada a suspensão do tratamento com  $fT_4$  por 30 dias e a reavaliação da função tireoidiana com TSH e  $T_4L$  séricos. O diagnóstico de HC permanente é estabelecido naqueles pacientes com a função tireoidiana alterada (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006; EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

Embora o fato de tomar um comprimido de  $fT_4$  diariamente ao longo da vida para garantir o crescimento, desenvolvimento e metabolismo normais, possa parecer um pequeno aborrecimento para os médicos, isto pode não representar transtorno para pais e pacientes, ao se apresentar uma perspectiva positiva na primeira visita. No entanto, uso irregular deve ser prontamente considerado se marcos do desenvolvimento não forem atingidos em tempo adequado. Os profissionais de saúde devem estar atentos e salientar a necessidade da aderência ao tratamento por toda a vida (VAN VLIET; GROSSE, 2011).

### 2.1.9 Prognóstico

A triagem neonatal para HC somada a um seguimento e tratamento adequado resultam na prevenção de rebaixamento intelectual de pacientes afetados (GROSSE; VAN VLIET, 2011). No entanto isto não significa que o tratamento adequado proporcione um estado de saúde semelhante ao de indivíduos não afetados. De fato, numerosos estudos mostram discretas diferenças neurológicas e cognitivas em coortes de crianças com HC detectadas por triagem neonatal (DERKSEN-LUBSEN; VERKERK, 1996). Alguns autores têm observado que os pacientes tratados com doses altas de

$L-T_4$  apresentam níveis suprafisiológicos de  $T_4$  e irritabilidade nos primeiros meses de vida. Entretanto, observou-se que o desenvolvimento intelectual desses pacientes também é melhor, comparando-os com pacientes que haviam iniciado o tratamento com doses menores (ROVET; EHRLICH; SORBARA, 1989; HEYERDAHL; KASE; LIE, 1991; ROVET; EHRLICH, 1995; DUBUIS *et al.*, 1996).

A detecção e o tratamento precoces do HC praticamente erradicaram o retardo mental grave devido à doença. Entretanto, alguns pacientes ainda apresentam dificuldades mínimas e cerca de 10% necessitam de educação especial, principalmente aqueles com formas mais graves da doença (TILLOTSON *et al.*, 1994). Estudos têm mostrado que essas diferenças são menos significativas quando o tratamento é iniciado precocemente (até 2 semanas de vida) e com doses adequadas de  $L-T_4$  (10-15 $\mu$ g/kg/dia). Este procedimento permite que mais de 90% dos pacientes atinjam desenvolvimento psicomotor adequado, mesmo nas formas graves de hipotireoidismo (DUBUIS *et al.*, 1996; VAN VLIET, 1999; GRÜTERS; JENNER; KRUDE, 2002; SIMONEAU-ROY *et al.*, 2004).

Alguns trabalhos indicam que os pacientes com HC apresentam dificuldade na motricidade fina, cognitiva (como atenção e memória) e no desempenho escolar, que persistem no adulto jovem (ORBECK *et al.*, 2003, KEMPERS *et al.*, 2006). Em 2005, foram avaliadas 120 crianças diagnosticadas pelo teste de triagem neonatal no PR, que estavam em acompanhamento na UEP-UFPR. O nível de inteligência, mensurado pelo QI, das crianças com HC esteve dentro da média de normalidade para crianças e não houve diferença em relação aos irmãos não afetados (PELAEZ, 2005).

Um estudo holandês, avaliou 69 pacientes adultos jovens com HC e 274 controles e mostrou medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (*HRQoL*) menores no grupo com HC. Foi observada uma grande diferença em uma escala da função cognitiva (escore 0 a 100), com um escore médio de 65,8 para o grupo com HC e 89 para o controle (VAN DER SLUIJS VEER *et al.*, 2008). Outro estudo holandês também mostrou distúrbios cognitivos discretos na população adulta com HC (KEMPERS *et al.*, 2006) assim como outros estudos com crianças em idade escolar (SALERNO *et al.*, 1999, DIMITROPOULOS *et al.*, 2009). Contrariamente, um estudo japonês que envolveu 43 pacientes com HC e 58 controles, não encontrou *HRQoL* menor que os controles. O escore de *HRQoL* foi pouco maior no grupo com HC e o nível educacional foi tão alto quanto no grupo controle (SATO *et al.*, 2009).

Recentemente, Léger *et al.* publicaram um estudo envolvendo 1202 pacientes franceses com HC e média de idade de 23,4 anos. O estudo foi realizado por meio de um amplo questionário postal. Este inquérito foi realizado de 2007 a 2008, e os dados coletados foram comparados com entrevistas realizadas pessoalmente em uma amostra de 5718 indivíduos entre 18 a 30 anos de idade e que nasceram no mesmo período. Pacientes com HC relataram apresentar mais doenças crônicas associadas, alterações auditivas e sobrepeso. Foram menos propensos a alcançar a categoria socioeconômica mais alta, a estar em empregos em tempo integral e a viver independentemente. Por fim, o escore de saúde mental dos pacientes com HC calculado do *Short-Form Health Survey* foi 0,35 DP abaixo daquele do grupo controle. O próprio autor relata várias limitações do estudo: resultados baseados em procedimentos usados no início da triagem neonatal (menor dose da  $fT_4$  no início do tratamento, diagnóstico mais tardio), dificuldade em avaliar fases de tratamento inadequado, questionário postal pode resultar em diferenças na compreensão dos itens (diferentemente da entrevista pessoal) e peso e estatura relatada (LÉGER *et al.*, 2011). O estudo de Léger demonstrou que pesquisas de base em larga escala populacional são necessárias para estabelecer o verdadeiro prognóstico da doença (VAN VLIET; GROSSE, 2011).

#### 2.1.10 Crescimento e puberdade no hipotireoidismo congênito

Existem poucos trabalhos na literatura sobre o crescimento de crianças com HC diagnosticado por triagem neonatal.

Um estudo realizado em Israel avaliou o crescimento e a puberdade em 30 pacientes (20 meninas e 10 meninos) com HC diagnosticado por triagem neonatal antes dos 4 meses de idade. Destes, 17 pacientes (o estudo não apresenta o número de meninas e meninos separadamente) haviam alcançado a estatura final. A idade média do início da puberdade nos meninos foi 11,6 anos, com idade óssea média de 9,5 anos, estatura média de 138,1 cm e média de velocidade de crescimento no início da puberdade de 4,5 cm/ano. A estatura final média dos meninos foi 168,5 cm, próximo da média da estatura alvo (171,0 cm). As meninas iniciaram a puberdade com média de idade de 10,9 anos com média de idade óssea de 9 anos, estatura de

139,3 cm e média de velocidade de crescimento no início da puberdade de 5,4 cm/ano. A estatura final média das meninas foi 163,0 cm, próximo da estatura alvo (161,5 cm) (DICKERMAN; DE VRIES, 1997).

Salerno *et al.* (2001) avaliaram o crescimento e o desenvolvimento puberal de 56 pacientes (41 meninas) com HC diagnosticado por triagem neonatal na Itália. A média de idade dos meninos ao diagnóstico foi 26,0 dias e a dose inicial média de  $l$ -T<sub>4</sub> era 7,2 µg/kg/dia. A média de idade do início da puberdade nos meninos foi 11,3 anos, a altura média do início da puberdade foi 146,3 cm. A estatura final média dos meninos foi 174,5 cm e ficou acima da média da estatura alvo (169,2 cm). A média de idade das meninas no diagnóstico foi 25,0 dias e a dose inicial média de  $l$ -T<sub>4</sub> foi 6,2 µg/kg/dia. A média de idade do início da puberdade nas meninas foi 10,3 anos. A altura média do início da puberdade foi 140,6 cm e a média de idade na menarca foi 12,5 anos. A estatura final média das meninas foi 162,0 cm e ficou acima da média da estatura alvo (156,3 cm).

Bain e Toublanc (2002) avaliaram fatores prognósticos para a estatura final de pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal na França. Foram avaliados 66 pacientes (54 meninas). A idade de início de tratamento variou de 3 a 255 dias de idade. A média de idade do início da puberdade nos meninos foi 12,0 anos, a estatura média final foi 178,2 cm (estatura alvo: 175,7 cm). A média de idade do início da puberdade nas meninas foi 10,6 anos e a média de idade da menarca 13,0 anos. A estatura média final das meninas foi 164,8 cm (estatura alvo: 162,8 cm).

Adachi, Asakura e Tachibana (2003) avaliaram o crescimento e a estatura final em 27 pacientes (18 meninas) japoneses com HC diagnosticado por triagem neonatal. Todos os pacientes iniciaram o tratamento antes de 50 dias de vida. A média de idade de início da puberdade nas meninas foi 9,1 anos e média da estatura 129,5 cm. A média de idade na menarca foi 12,4 anos. A estatura final média foi 158,7 cm (média da estatura alvo: 158,6 cm). A média de idade do início da puberdade nos meninos foi 10,6 anos e estatura média de 135,5 cm. A estatura final média foi 170,2 cm (média da estatura alvo: 170,7). Não houve diferença significativa entre a estatura final, a estatura alvo e a estatura da população normal para ambos os sexos.

Delvecchio *et al.* (2006) avaliaram 85 pacientes (60 meninas) do grupo italiano avaliado anteriormente por Salerno em 2006, com HC diagnosticado por triagem neonatal no período de 1981 a 1990. A média de idade do início de tratamento foi 26,6 dias. A dose média inicial de  $l$ -T<sub>4</sub> foi 7,5µg/kg/dia. A idade cronológica das



meninas no início da puberdade foi 10,2 anos, a idade óssea foi 10,3 anos (sem diferença significativa em relação à idade cronológica) e a estatura foi 139,8 cm. A média de idade da menarca foi 12,3 anos e a média da estatura foi 154,5 cm. O DP da estatura do início da puberdade e na menarca ficou acima do DP da estatura final e da estatura alvo. A média da estatura final das meninas foi 161,7 cm e ficou acima da estatura alvo (156,7 cm). A média de idade dos meninos no início da puberdade foi 11,6 anos, a média da idade óssea foi 11,5 anos (sem diferença significativa em relação à idade cronológica) e a média da estatura foi 146 cm. O DP da estatura no início da puberdade dos meninos ficou semelhante ao DP da estatura final e acima do DP da estatura alvo. A média da estatura final dos meninos foi 173,8 cm e ficou acima da média da estatura alvo (168,9 cm).

Um estudo japonês avaliou somente a estatura e o percentual ideal do peso corporal em relação à estatura de 2033 pacientes de diversas idades com HC diagnosticado pela triagem neonatal (884 meninos e 1149 meninas) por meio de dados eletrônicos do Programa de Assistência Médica para Doenças Pediátricas Crônicas de Categoria Específica. O estudo concluiu que o crescimento e o peso corporal foram normais (SATO *et al.*, 2007).

Gibert Agulló *et al.* (2010) avaliaram o crescimento e a puberdade de 136 pacientes (106 meninas) com HC detectado por triagem neonatal na Catalunha de 1986 a 1997. A estatura foi 0,5 DP acima dos valores de referência de Tanner de 1966 e o IMC foi 1 DP acima dos valores de referência de Roland-Cachera de 1982, chamando a atenção que esta aceleração de crescimento secular tem sido observada em muitos países desenvolvidos.

Soliman *et al.* (2012) avaliaram prospectivamente 45 crianças com HC diagnosticado por triagem neonatal no Catar após janeiro de 2003. O objetivo do trabalho era avaliar o efeito do HC o comprimento ao nascimento e o efeito do protocolo de tratamento ( $T_4$  inicial = 50 $\mu$ g/dia seguido de ajuste da dose para alcançar o nível de  $T_4L$  acima do quarto superior do valor de referência e TSH < 4mU/L) no crescimento pós natal e durante a infância. A média de idade do diagnóstico e início de tratamento foi 14,9 dias. O crescimento foi monitorado até os 6 anos de idade. O crescimento e o ganho de peso foram semelhantes ao da população geral. O DP da estatura das crianças com HC foi superior à média de DP da estatura alvo entre o segundo e o sétimo ano de vida. A média de idade óssea aos 6 anos de idade foi 5,8 anos. O ganho de peso foi normal, sem tendência ao sobrepeso.

Nenhuma diferença foi detectada no crescimento linear ou no desenvolvimento neurológico entre as crianças com bócio e as com disgenesia tireoidiana.

Em síntese, a maioria dos trabalhos mostra que a estatura final e o desenvolvimento puberal em pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal e com tratamento adequado é normal (DICKERMAN; DE VRIES, 1997; SALERNO *et al.*, 2001; BAIN; TOUBLANC, 2002; ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003; DELVECCHIO *et al.*, 2006; SATO *et al.*, 2007; GIBERT AGULLÓ *et al.*, 2010).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo de coorte observacional, analítico, retrospectivo com ênfase nos parâmetros antropométricos e no desenvolvimento puberal dos pacientes com HC.

#### **3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO**

O estudo foi realizado na UEP do Departamento de Pediatria da UFPR no período de março de 2010 a março de 2012.

#### **3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA**

##### **3.3.1 População alvo**

A população alvo constituiu-se de 758 crianças portadoras de HC, detectados pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado do Paraná desde junho de 1991 até abril de 2009, que foram encaminhados para avaliação na UEP-UFPR.

##### **3.3.2 Critérios de inclusão**

Da população alvo foram selecionados os pacientes de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- a) Ser portador de HC, diagnosticado pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado do Paraná, com diagnóstico etiológico confirmado.
- b) Meninos maiores de 8 anos de idade e meninas maiores de 7 anos de idade em novembro de 2010.

### 3.3.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- a) Abandono de tratamento por um período superior a seis meses: 12 pacientes.
- b) Acompanhamento em outro serviço: 100 pacientes.
- c) Presença de síndrome genética associada ou outra doença que pudesse interferir no crescimento: três pacientes.
- d) Peso de nascimento menor que 2500g e/ou estatura de nascimento menor que 45 cm para crianças nascidas a termo: oito pacientes.
- e) Pacientes pré-púberes: 104 pacientes.
- f) Início de tratamento após três meses de idade: nove pacientes.
- g) Dados insuficientes: dois pacientes.
- h) Óbito: dois pacientes.

### 3.3.4 População de estudo

Obedecendo aos critérios de inclusão foram selecionados da população alvo 414 crianças com diagnóstico confirmado de HC e que apresentavam idade acima de 8 anos para as meninas e acima de 7 anos para os meninos em novembro de 2010. Destas, de acordo com os critérios de exclusão, permaneceram 174, que constituíram a população de estudo.

### 3.3.5 Amostra e técnica de amostragem

Constituíram a amostra do estudo as 174 crianças elegíveis, não tendo sido realizado nenhum tipo de amostragem.

## 3.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

### 3.4.1 Variável dependente

Constituiu a variável dependente a avaliação do crescimento e da puberdade no hipotireoidismo congênito.

### 3.4.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes estudadas incluíram:

- a) Peso e estatura de nascimento;
- b) Idade do início do tratamento;
- c) Etiologia do HC;
- d) Estatura dos pais;
- e) Dose de  $l$ -T<sub>4</sub> no início do tratamento, no início da puberdade e na menarca;
- f) Idade óssea no início da puberdade, na menarca e na última avaliação;
- g) Peso e estatura no início da puberdade, na menarca e na última avaliação;
- h) Velocidade de crescimento no início da puberdade e na menarca;
- i) Estádio puberal no início da puberdade, na menarca e na última avaliação;
- j) Valores de T<sub>4</sub> pré- tratamento, T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub> livre e TSH no início da puberdade e menarca.

## 3.5 PROCEDIMENTOS

### 3.5.1 Instrumento de coleta de dados

#### 3.5.1.1 Dados antropométricos

Para obtenção do peso corporal utilizou-se balança da marca Filizola® (São Paulo, SP). Para mensurar o comprimento das crianças até dois anos de idade, utilizou-se estadiômetro de mesa com a criança em decúbito dorsal. Para as crianças maiores de dois anos, utilizou-se estadiômetro fixo em parede (*Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation®, Prior Lake, Minnesota*) com precisão de 0,1 cm. Em todas as consultas os pacientes foram submetidos à avaliação de peso e estatura por equipe de enfermagem treinada.

#### 3.5.1.2 Laboratório

As amostras de sangue para dosagem de TSH e  $T_4$ , antes do início do tratamento e para ajuste da dose de  $l-T_4$ , eram colhidas no dia da consulta, pela manhã, antes da ingestão da  $l-T_4$ , ou à tarde, cerca de seis horas após a ingestão de  $l-T_4$ . O soro era separado e congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a realização das dosagens, pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas - UFPR até 1997. O  $T_4$  era determinado por radioimunoensaio (kit DPC®) e o TSH, por método imunorradiométrico (kit Serono®, valor de referência: 0,4 - 4mU/L). A partir de 1997 as dosagens de TSH,  $T_3$  e  $T_4$  passaram a ser realizadas no laboratório do Centro de Pesquisas da FEPE, em duplicata, por ensaio imunofluorimétrico, kit Delfia®. Em março de 2002 as dosagens voltaram a ser realizadas na Seção de Hormônios do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas - UFPR. O  $T_4$  total,  $T_4$  livre e TSH de terceira geração foram dosados no analisador Immulite 2000® (DPC), por meio 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<sub>4</sub> livre (sensibilidade: 0,18ng/dL) e ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente de duas voltas para TSH (sensibilidade: 0,002mU/L).

### 3.5.1.3 Triagem neonatal

Os pacientes detectados pela triagem neonatal no Estado do Paraná eram, desde o início do programa (em 1990), encaminhados para avaliação e tratamento na UEP-UFPR, de acordo com protocolo pré-estabelecido. A partir de 2009, os casos novos diagnosticados passaram a ser atendidos em um ambulatório multidisciplinar da FEPE.

No início do programa, o valor de corte de TSH era 20mU/L, passando posteriormente para 15 e 10mU/L. Atualmente, utilizam-se os seguintes pontos de corte de TSH no papel-filtro para diagnóstico do HC: para coletas realizadas antes de 48 horas de vida, são considerados normais valores menores que 15mU/L; para valores entre 15 e 20mU/L, solicita-se nova coleta de amostra de sangue em papel filtro e para valores maiores que 20mU/L, o RN é encaminhado para avaliação especializada. Para coletas realizadas após as 48 horas de vida, são considerados normais valores menores que 10mU/L, para valores entre 10 e 20mU/L, solicita-se nova coleta e para valores maiores que 20mU/L, o RN é encaminhado para consulta. Caso a coleta seja realizada somente após os dois meses de vida, considera-se normal TSH menor que 5mU/L (FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL, 2011).

### 3.5.1.4 Idade óssea

A idade óssea foi avaliada através de raio X de mãos e punhos e interpretada pelo método de Greulich-Pyle (GREULICH; PYLE, 1959). Foi considerado o exame realizado no prazo máximo de 6 meses do evento (início da puberdade, menarca).

### 3.5.1.5 Acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes

Os pacientes foram acompanhados pela equipe da endocrinologia pediátrica de acordo com um protocolo preestabelecido (Anexo 1).

O estágio puberal é avaliado em todas as consultas. Para a classificação do estágio puberal foram utilizados os critérios de Tanner (TANNER; WHITEHOUSE, 1976).

Foi considerado início da puberdade para as meninas o aparecimento do broto mamário e para os meninos a presença de volume testicular maior ou igual a 4 cm<sup>3</sup>, avaliado com o orquímetro de Prader.

Foi considerado obesidade quando o IMC foi maior ou igual a +2 DP e sobrepeso quando o IMC foi maior ou igual a +1 DP e menor que +2 DP (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2007).

A estatura final foi considerada com: idade óssea maior que 16 anos ou velocidade de crescimento menor que 2 cm/ano para os meninos e idade óssea maior que 15 anos ou velocidade de crescimento menor que 2 cm/ano para as meninas.

Para fins de avaliação do controle laboratorial avaliou-se o número de pacientes com T<sub>4</sub> livre e T<sub>4</sub> e/ou TSH fora do valor de referência normal para o método no início da puberdade e no momento da menarca.

### 3.5.2 Tabulação e gerenciamento de dados

Os dados foram coletados a partir dos prontuários da UEP do Departamento de Pediatria da UFPR e digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®).

Os dados da planilha eletrônica foram exportados para o Programa WHO AnthroPlus (Versão 1.0.4). Este programa é um *software* para a aplicação global da Organização Mundial de Saúde para monitorar o crescimento de crianças do nascimento até 19 anos de idade. Os escores Z de estatura, peso e IMC foram utilizados para cálculos estatísticos por representarem melhor a condição auxológica dos pacientes nas diferentes idades (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2007).

As idades cronológica e óssea dos pacientes foram registradas em anos decimais.



### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos pelo pesquisador e registrados no instrumento de coleta de dados. Os dados digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*) foram conferidos e exportados para posterior análise estatística (*Statistica - Statsoft®*).

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student* e Anova enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, utilizou-se o teste não-paramétrico, teste de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis. Para a análise dependente foi utilizado o teste de Wilcoxon.

O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para estimar a associação entre variáveis contínuas.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 95%.

### 3.7 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 2).

#### 3.7.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

Por se tratar de pesquisa retrospectiva, com coleta de dados de registros de prontuários médicos, houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.8 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

A pesquisa obteve fomento da agência governamental de fomento à pesquisa científica – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), com concessão de bolsa de mestrado ao pesquisador.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Foram selecionados 174 pacientes púberes com HC detectado por triagem neonatal que preencheram os critérios de inclusão. Destes, 123 eram do sexo feminino (70,7%) e 51 do sexo masculino (29,3%).

A mediana da idade de início do tratamento foi 24 dias, variando de 3 a 85 dias. A média da dose de  $l$ -T<sub>4</sub> no início de tratamento foi  $11,7 \pm 1,9 \mu\text{g/kg/dia}$  (IC 95% = 11,4 - 12,0). Os valores de TSH e T<sub>4</sub> séricos pré-tratamento encontram-se na Tabela 1.

TABELA 1 - VALORES PRÉ-TRATAMENTO DE TSH E T<sub>4</sub>

TSH/T <sub>4</sub>	MEDIANAS	IC 95%	n
TSH (mU/mL)	148,6 (18,6 a 867,0)	50,0 a 533,0	172
T <sub>4</sub> (μg/dL)	2,3 (0,0 a 15,5)	0,3 a 7,4	162

FONTE: O autor (2012)

O Gráfico 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo a etiologia do HC.

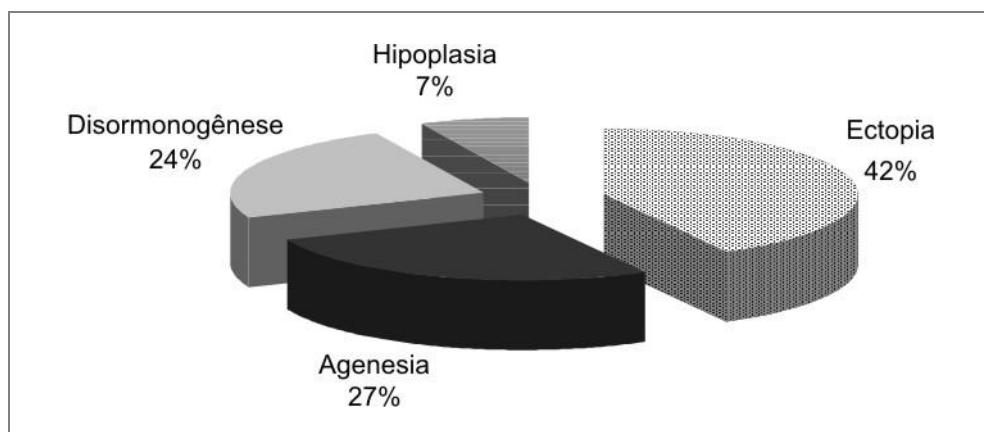


GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

NOTA: n= 174.

## 4.2 DADOS ANTROPOMÉTRICOS, LABORATORIAIS E DE PUBERDADE DOS MENINOS

### 4.2.1 Dados antropométricos ao nascimento e dos pais dos meninos

Ao todo foram avaliados 51 meninos. Os dados do nascimento estão apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO DOS MENINOS

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Peso (g)	3391,3 ± 505,4 (2630 a 4650)	3249,1 a 3533,4	51
Escore Z (Peso)	-0,10 (-1,58 a 2,39)	-1,07 a 1,53	51
Estatura (cm)	49,5 ± 2,1 (46 a 54)	48,8 a 50,1	44
Escore Z (Estatura)	-0,20 (-2,05 a 2,17)	-1,52 a 1,12	44

FONTE: O autor (2012)

Na Tabela 3 estão apresentados os dados antropométricos dos pais e a estatura alvo.

TABELA 3 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DOS MENINOS

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura das mães (cm)	156,6 ± 6,5	154,7 a 158,4	50
Escore Z (Estatura mães)	-1,00 (-3,14 a 1,32)	-2,23 a 0,35	50
Estatura dos pais (cm)	168,5 ± 6,9	166,5 a 170,5	49
Escore Z (Estatura pais)	-1,13 (-3,02 a 1,16)	-2,27 a 0,20	49
Estatura alvo (cm)	169,0 ± 5,1	167,5 a 170,5	49
Escore Z (Estatura alvo)	-1,03 (-2,20 a 0,80)	-1,82 a -0,14	49

FONTE: O autor (2012)

### 4.2.2 Avaliação do início da puberdade dos meninos

A média de idade do início da puberdade foi  $11,5 \pm 1,3$  anos, variando de 6,2 a 15,0 anos (IC 95% = 11,1 a 11,8). A média da idade óssea no início da puberdade foi  $11,2 \pm 1,3$  anos, variando de 7,0 a 13,5 anos (IC 95% = 10,7 a 11,7), sem diferença significativa em relação à idade cronológica ( $p = 0,42$ ). O menino que apresentou aumento de volume testicular (4 ml) com 6,2 anos, apresentava obesidade (escore Z

do IMC: 4,7) e idade óssea de 7 anos. O aumento de volume testicular não progrediu e não houve necessidade de bloqueio puberal. Atualmente o paciente tem 14 anos de idade, estatura de 177,2 cm (escore Z: 1,71), IMC de 30,6 (escore Z: 2,7) e ainda não tem estatura final porque a sua velocidade de crescimento é de 7,2 cm/ano. A sua estatura alvo é de 181,0 cm. O paciente que iniciou a puberdade aos 15 anos de idade apresentava Retardo Constitucional do Crescimento e Puberdade, fez uso de 3 doses mensais de 50 mg de testosterona intra-muscular e a puberdade evoluiu normalmente.

A dose média de  $t\text{-T}_4$  dos meninos no início da puberdade foi  $2,7 \pm 0,8 \mu\text{g/kg/dia}$  (mínimo:  $1,2 \mu\text{g/kg/dia}$ , máximo  $4,5 \mu\text{g/kg/dia}$ ,  $n = 50$ ). Na Tabela 4 estão os valores de TSH,  $T_4L$  e  $T_4$  no início da puberdade. No início da puberdade 47,7% dos pacientes tinham o TSH normal (TSH:  $0,49\text{-}4,67\text{mU/mL}$ ), 36,4% apresentavam TSH  $> 4,67\text{mU/mL}$  e 15,9% tinham TSH  $< 0,49\text{mU/mL}$ . Quanto aos valores de  $T_4$ , 82,1% dos pacientes tinham valores normais ( $T_4$ :  $6\text{-}12 \mu\text{g/dL}$ ), 12,8% apresentavam valores de  $T_4 > 12 \mu\text{g/d}$  e 5,1% tinham  $T_4 < 6 \mu\text{g/dL}$ . Com relação aos valores de  $T_4L$ , 86,3% dos meninos tinham  $T_4L$  normal ( $T_4L$ :  $0,71\text{-}1,85\text{ng/dL}$ ), 11,4% tinham  $T_4L > 1,85\text{ng/dL}$  e 2,3% apresentavam  $T_4L < 0,71\text{ng/dL}$ . A velocidade de crescimento média no início da puberdade foi  $5,5 \pm 1,4 \text{ cm/ano}$  (mínimo:  $2,2 \text{ cm/ano}$ , máximo:  $9,6 \text{ cm/ano}$ ,  $n = 49$ ). O menino que apresentava velocidade de crescimento de  $2,2 \text{ cm/ano}$  estava com dose insuficiente de  $t\text{-T}_4$  e com TSH de  $100\text{mU/L}$ .

TABELA 4 - VALORES DE TSH,  $T_4L$  E  $T_4$  NO INÍCIO DA PUBERDADE DOS MENINOS

TSH/ $T_4L$ / $T_4$	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	2,5 (0,01 a 100,0)	0,10 a 38,0	44
$T_4L$ (ng/dL)	$1,4 \pm 0,4$ (0,7 a 3,0)	1,3 a 1,5	44
$T_4$ ( $\mu\text{g/dL}$ )	$9,5 \pm 2,2$ (5,2 a 16,1)	8,8 a 10,2	39

FONTE: O autor (2012)

Os dados antropométricos no início da puberdade estão descritos na Tabela 5. Apenas um paciente não foi avaliado próximo do início da puberdade. O escore Z da estatura no início da puberdade ( $-0,19$ ) foi maior que o escore Z da estatura alvo ( $-1,03$ ) ( $p < 0,001$ ). No início da puberdade 10% dos meninos eram obesos e 16% tinham sobrepeso.

TABELA 5 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS MENINOS NO INÍCIO DA PUBERDADE

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura (cm)	144,2 ± 6,2	142,5 a 146,0	50
Escore Z (Estatura)	-0,19 (-3,01 a 2,72)	-1,91 a 1,06	50
Peso (kg)	39,2 ± 6,8	37,2 a 41,1	50
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,8 ± 2,8	18,0 a 19,6	50
Escore Z IMC	0,32 (-2,68 a 4,67)	-0,99 a 1,94	50

FONTE: O autor (2012)

#### 4.2.3 Dados da última avaliação dos meninos

A média da idade na última avaliação dos meninos foi  $14,2 \pm 1,9$  anos, variando de 10,6 a 18,0 anos. A média da idade óssea na última avaliação foi  $13,7 \pm 1,9$  anos, variando de 10,0 a 17,0 anos, sem diferença significativa em relação à idade cronológica ( $p = 0,88$ ).

Os dados da última avaliação dos meninos encontram-se na Tabela 6. Em relação ao peso na última avaliação, 8% dos meninos eram obesos e 12% tinham sobrepeso.

TABELA 6 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS MENINOS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MEDIANA	IC 95%	n
Escore Z Estatura	-0,01 (-2,72 a 2,28)	-1,72 a 1,04	51
Escore Z IMC	0,29 (-2,93 a 3,30)	-0,96 a 1,60	51

FONTE: O autor (2012)

O Gráfico 2 ilustra a distribuição do escore Z da estatura em três momentos de avaliação: nascimento, início da puberdade e última avaliação.

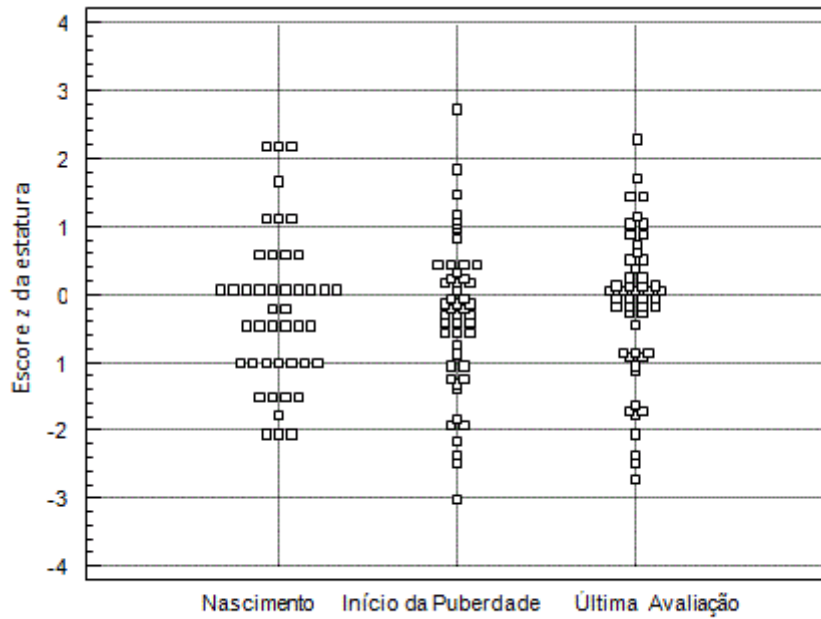


GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO (MENINOS)

O Gráfico 3 ilustra as medianas e intervalos de confiança do escore Z da estatura nos três momentos de avaliação. Os valores de escore Z da estatura foram significativamente superiores ao escore Z da estatura alvo (-1,03) em todas as avaliações ( $p < 0,001$ ).

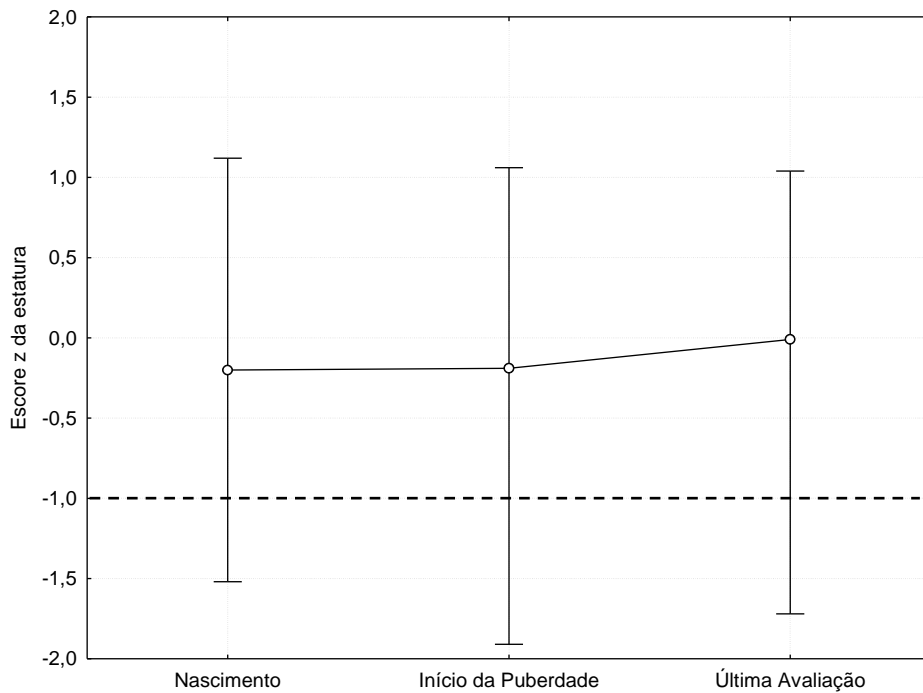


GRÁFICO 3 - MEDIANAS (IC 95%) DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DOS MENINOS  
 NOTA: A linha pontilhada indica a mediana de estatura alvo (-1,03). n= 51.

#### 4.2.4 Avaliação dos meninos que atingiram estatura final

Dos 51 meninos avaliados, 15 (29,4%) alcançaram a estatura final. A mediana da idade de início do tratamento do HC deste grupo foi 31,3 dias, variando de 11,8 a 73,9 dias (IC 95% = 19,7 a 59,1). A média da dose de  $l$ -T<sub>4</sub> no início do tratamento foi  $12,1 \pm 2,6 \mu\text{g/kg/dia}$  (mínimo de  $8,8 \mu\text{g/kg/dia}$ , máximo de  $19,2 \mu\text{g/kg/dia}$ ,  $n = 14$ ). Os valores pré-tratamento de TSH e T<sub>4</sub> deste grupo estão descritos na Tabela 7 e os dados do nascimento na Tabela 8.

TABELA 7 - VALORES PRÉ-TRATAMENTO DE TSH E T<sub>4</sub> EM MENINOS QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL

TSH/T <sub>4</sub>	MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	110,7 (47,4 a 200,0)	50,0 a 200,0	14
T <sub>4</sub> (μg/dL)	2,1 (0,1 a 6,4)	0,7 a 6,1	15

FONTE: O autor (2012)

TABELA 8 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO DOS MENINOS QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Peso (g)	$3314,0 \pm 501,0$ (2630 a 4570)	3036,5 a 3591,5	15
Escore Z (Peso)	-0,20 (-1,58 a 2,25)	-1,18 a 1,11	15
Estatura (cm)	$49,6 \pm 1,7$ (47 a 52)	48,5 a 50,6	12
Escore Z (Estatura)	0,06 (-1,52 a 1,12)	-1,52 a 1,12	12

FONTE: O autor (2012)

Os dados antropométricos dos pais e a estatura alvo estão na Tabela 9.

TABELA 9 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DOS MENINOS QUE ATINGIRAM ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura das mães (cm)	$156,2 \pm 4,4$	153,7 a 158,6	15
Escore Z (Estatura mães)	-0,79 (-2,15 a -0,18)	-2,01 a -0,18	15
Estatura dos pais (cm)	$167,4 \pm 6,5$	163,6 a 171,1	14
Escore Z (Estatura pais)	-1,37 (-2,54 a 0,61)	-2,27 a -0,21	14
Estatura alvo (cm)	$168,2 \pm 3,1$	166,4 a 170,0	14
Escore Z (Estatura alvo)	-1,10 (-1,83 a -0,42)	-1,82 a -0,62	14

FONTE: O autor (2012)



A média da idade do início da puberdade foi  $11,7 \pm 1,2$  anos, variando de 10,4 a 15,0 anos (IC 95% = 11,0 a 12,4). A média da idade óssea no início da puberdade foi  $11,7 \pm 0,9$  anos, variando de 11,0 a 13,5 anos (IC 95% = 11,1 a 12,3) (n = 11), sem diferença significativa em relação à idade cronológica (p = 0,83).

A média da dose de  $t\text{-T}_4$  no início da puberdade foi  $2,7 \pm 0,6\mu\text{g/kg/dia}$  (mínimo de  $1,6\mu\text{g/kg/dia}$ , máximo de  $3,8\mu\text{g/kg/dia}$ , n = 14). No início da puberdade dos meninos com estatura final, 38,4% dos pacientes tinham o TSH normal (TSH: 0,49 – 4,67mU/mL), 30,8% apresentavam TSH > 4,67mU/mL e 30,8% tinham TSH < 0,49mU/mL. Quanto aos valores de  $\text{T}_4$ , 63,6% tinham valores normais ( $\text{T}_4$ : 6-12 $\mu\text{g/dL}$ ), 27,3% apresentavam valores de  $\text{T}_4 > 12\mu\text{g/dL}$  e 9,1%  $\text{T}_4 < 6\mu\text{g/dL}$ . Com relação aos valores de  $\text{T}_4\text{L}$ , 76,9% dos meninos tinham  $\text{T}_4\text{L}$  normal ( $\text{T}_4\text{L}$ : 0,71-1,85ng/dL), 23,1%  $\text{T}_4\text{L} > 1,85\text{ng/dL}$  e nenhum apresentava  $\text{T}_4\text{L} < 0,71\text{ng/dL}$ . Os valores de TSH,  $\text{T}_4\text{L}$  e  $\text{T}_4$  no início da puberdade estão na Tabela 10. A velocidade de crescimento média no início da puberdade foi  $5,7 \pm 1,4$  cm/ano (mínimo de 3,9 cm/ano, máximo de 9,4 cm/ano, n = 13).

TABELA 10 - VALORES DE TSH,  $\text{T}_4\text{L}$  E  $\text{T}_4$  NO INÍCIO DA PUBERDADE DOS MENINOS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

TSH/ $\text{T}_4\text{L}$ / $\text{T}_4$	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	2,24 (0,01 a 75,0)	0,1 a 38,0	13
$\text{T}_4\text{L}$ (ng/dL)	$1,5 \pm 0,4$ (0,8 a 2,1)	1,2 a 1,7	13
$\text{T}_4$ ( $\mu\text{g/dL}$ )	$9,2 \pm 2,4$ (5,5 a 12,5)	7,6 a 10,8	11

FONTE: O autor (2012)

A média de idade da última avaliação dos meninos que atingiram a estatura final foi  $16,3 \pm 0,9$  anos, variando de 14,9 a 18,0 anos (IC 95% = 15,8 a 16,8, n = 15). Todos os pacientes estavam no final da puberdade, com volume testicular  $\geq 15\text{ cm}^3$  e com pilificação pubiana na escala puberal de Tanner P5. A mediana do crescimento total do início da puberdade até a estatura final foi 30 cm (n = 14). Os dados antropométricos da última avaliação e que representam a estatura final estão descritos na Tabela 11.

TABELA 11 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS MENINOS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura (cm)	172,3 ±7,0	168,4 a 176,2	15
Escore Z (Estatura)	-0,01 (-1,79 a 1,44)	-1,72 a 0,88	15
Peso (kg)	62,8 ± 9,2	57,7 a 68,0	15
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,1 ± 2,5	19,7 a 22,5	15
Escore Z (IMC)	0,14 (-1,50 a 1,60)	-1,36 a 1,50	15
Estatura alvo (cm)	168,2 ±3,1	166,4 a 170,0	14
Escore Z (Estatura alvo)	-1,10 (-1,83 a -0,42)	-1,82 a -0,62	14

FONTE: O autor (2012)

O Gráfico 4 ilustra a distribuição do escore Z da estatura nos três momentos de avaliação dos meninos que atingiram estatura final.

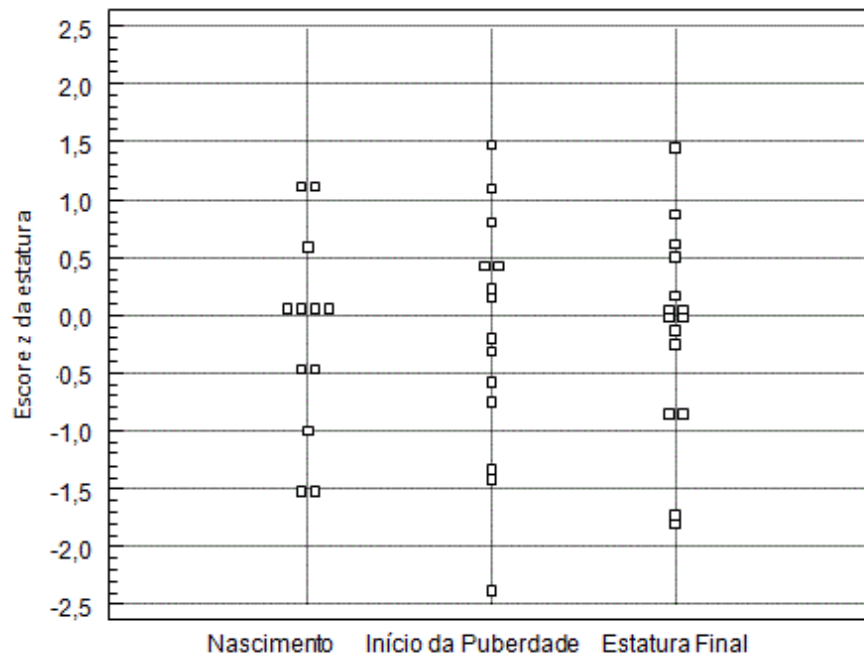


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ESTATURA FINAL DOS MENINOS

O Gráfico 5 ilustra as medianas e intervalos de confiança do escore Z da estatura em três momentos de avaliação: nascimento, início da puberdade e estatura final. Os valores de escore Z da estatura foram significativamente superiores ao escore Z da estatura alvo (-1,10) em todas as avaliações ( $p = 0,01$ ).

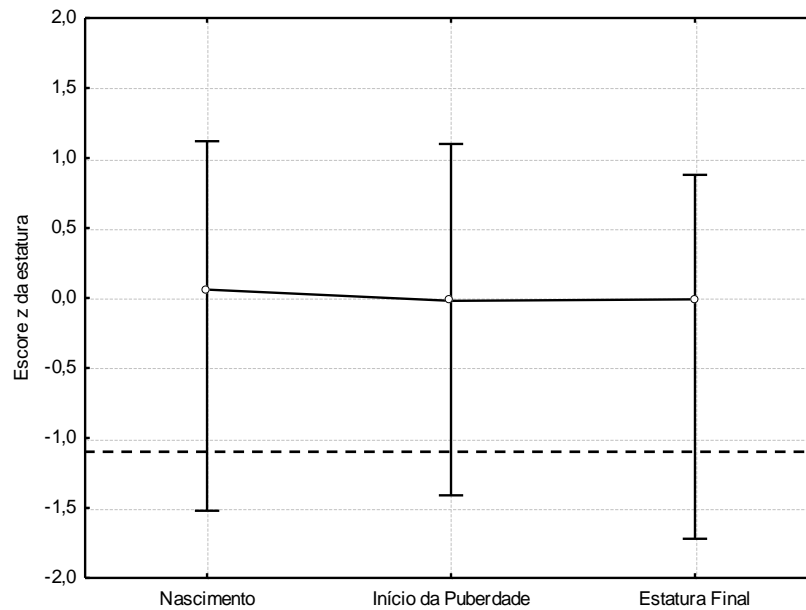


GRÁFICO 5 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ESTATURA FINAL DOS MENINOS  
 NOTA: A linha pontilhada indica a mediana de estatura alvo (-1,10). n= 15.

#### 4.3 DADOS ANTROPOMÉTRICOS, LABORATORIAIS E DE PUBERDADE DAS MENINAS

##### 4.3.1 Dados antropométricos ao nascimento e dos pais das meninas

Foram avaliadas 123 meninas. Os dados do nascimento estão na Tabela 12.

TABELA 12 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DAS MENINAS AO NASCIMENTO

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Peso (g)	3372,2 ± 435,9 (2500 a 4700)	3294,4 a 3450,0	123
Escore Z (Peso)	0,15 (-1,73 a 2,84)	-0,84 a 1,41	123
Estatura (cm)	49,1 ± 1,8 (45 a 57)	48,7 a 49,4	107
Escore Z (Estatura)	-0,08 (-2,23 a 4,22)	-1,15 a 0,99	107

FONTE: O autor (2012)

Na Tabela 13 estão os dados antropométricos dos pais e a estatura alvo.

TABELA 13 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ESTATURA ALVO DAS MENINAS

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura das mães (cm)	157,4 ± 6,7	156,2 a 158,6	120
Escore Z (Estatura mãe)	-0,90 (-3,59 a 1,35)	-2,13 a 0,43	120
Estatura dos pais (cm)	171,3 ± 7,2	169,9 a 172,7	106
Escore Z (Estatura pai)	-0,76 (-3,66 a 1,84)	-2,13 a 0,54	106
Estatura alvo (cm)	157,8 ± 5,5	156,8 a 158,9	105
Escore Z (Estatura alvo)	-0,79 (-3,81 a 1,20)	-1,80 a 0,21	105

FONTE: O autor (2012)

#### 4.3.2 Avaliação do início da puberdade das meninas

A média da idade do início da puberdade foi  $9,7 \pm 1,2$  anos, variando de 6,7 a 12,9 anos (IC 95% = 9,5 a 9,9). A média da idade óssea no início da puberdade foi  $9,8 \pm 1,3$  anos, variando de 7,5 a 12,5 anos (IC 95% = 9,4 a 10,1), sem diferença significativa em relação à idade cronológica ( $p = 0,78$ ). A menina que apresentou puberdade aos 6 anos e nove meses de idade apresentou puberdade precoce lentamente progressiva e não necessitou bloqueio puberal com análogo do GnRH. Atualmente a paciente tem estatura final de 160,0 cm, próximo da estatura alvo que é 162,0 cm. Outra menina apresentou telarca aos 7 anos e 11 meses de idade, nesta época tinha idade óssea compatível com 9 anos e 6 meses de idade e apresentou puberdade rapidamente progressiva. Foi tratada com análogo do GnRH quando tinha 9 anos e 3 meses de idade, durante 2 anos e 11 meses. Atualmente está com 14 anos e 9 meses, estatura final de 153,9 cm (estatura alvo: 152,3 cm).

A média da dose de  $l-T_4$  no início da puberdade foi  $2,8 \pm 0,8 \mu\text{g/kg/dia}$  (mínimo:  $1,1 \mu\text{g/kg/dia}$ , máximo  $5,3 \mu\text{g/kg/dia}$ ,  $n = 121$ ). A velocidade média de crescimento no início da puberdade foi  $6,4 \pm 1,3 \text{ cm/ano}$  (mínimo:  $3,6 \text{ cm/ano}$ , máximo:  $10,4 \text{ cm/ano}$ ,  $n = 121$ ). No início da puberdade 51,9% das pacientes tinham o TSH normal (TSH:  $0,49-4,67 \text{ mU/mL}$ ), 32,7% apresentavam TSH  $> 4,67 \text{ mU/mL}$  e 15,4% tinham TSH  $< 0,49 \text{ mU/mL}$ . Quanto aos valores de  $T_4$ , 82,6% das pacientes tinham valores normais ( $T_4$ :  $6-12 \mu\text{g/dL}$ ), 14,1% apresentavam valores de  $T_4 > 12 \mu\text{g/dL}$  e 3,3% tinham  $T_4 < 6 \mu\text{g/dL}$ . Em relação aos valores de  $T_4L$ , 78,4% das meninas tinham  $T_4L$  normal ( $T_4L$ :  $0,71-1,85 \text{ ng/dL}$ ), 19,6% tinham  $T_4L > 1,85 \text{ ng/dL}$  e 2,0%

apresentavam  $T_4L < 0,71\text{ng/dL}$ . Na Tabela 14 estão os valores de TSH,  $T_4L$  e  $T_4$  no início da puberdade.

TABELA 14 - VALORES DE TSH,  $T_4L$  E  $T_4$  NO INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS

TSH/ $T_4L$ / $T_4$	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	2,6 (0,0 a 101,0)	0,3 a 14,6	111
$T_4L$ (ng/dL)	$1,5 \pm 0,4$ (0,3 a 2,8)	1,4 a 1,6	102
$T_4$ ( $\mu\text{g/dL}$ )	$9,9 \pm 2,5$ (1,8 a 16,8)	1,8 a 16,8	92

FONTE: O autor (2012)

Os dados antropométricos no início da puberdade estão descritos na Tabela 15. O escore Z da estatura no início da puberdade foi maior que a mediana do escore Z da estatura alvo ( $p < 0,001$ ). No início da puberdade duas meninas (1,6%) eram obesas e 12 meninas (9,9%) tinham sobrepeso ( $n = 121$ ).

TABELA 15 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NO INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura (cm)	$136,9 \pm 6,8$	135,7 a 138,1	122
Escore Z (Estatura)	-0,01 (-4,4 a 2,5)	-1,3 a 1,3	122
Peso (kg)	$34,1 \pm 7,2$	32,8 a 35,4	121
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	$18,1 \pm 2,8$	17,5 a 18,6	121
Escore Z (IMC)	$0,5$ (-1,9 a 2,9)	-1,1 a 1,8	121

FONTE: O autor (2012)

#### 4.3.3 Avaliação da menarca

A média da idade da menarca foi  $12,1 \pm 1,1$  anos, variando de 9,8 a 15,4 anos (IC 95% = 11,8 a 12,3). Entre as meninas que apresentavam o RX de mãos e punhos, a média da idade óssea na menarca foi  $12,9 \pm 0,9$ , variando de 11 a 15,0 anos (IC 05% = 12,6 a 13,2) e houve diferença significativa em relação à média da idade cronológica que foi 12,3 anos na menarca ( $p = 0,01$ ) (Gráfico 6). A paciente que teve a menarca aos 9 anos e 11 meses de idade, com idade óssea de 11 anos apresentou ciclos menstruais irregulares durante 1 ano e cresceu 16 cm após a menarca. A menina que apresentou menarca com idade óssea de 15 anos iniciou a puberdade aos 12 anos e apresentou a menarca aos 15,4 anos, quando estava sendo investigada para hipogonadismo.

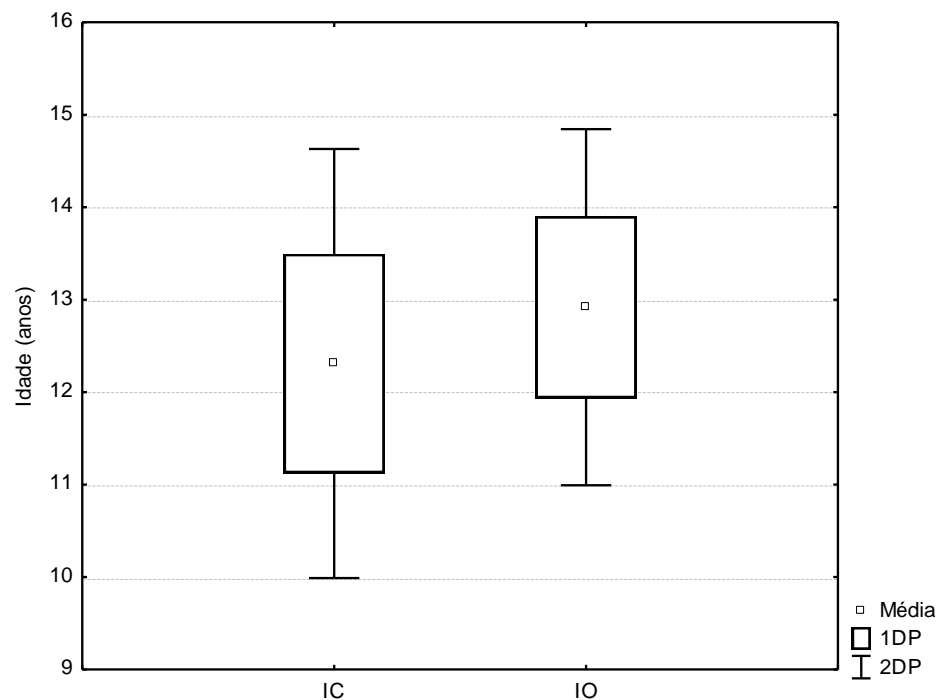


GRÁFICO 6 - MÉDIA DA IDADE ÓSSEA E DA IDADE CRONOLÓGICA DAS MENINAS NA MENARCA

NOTA: Teste t de Student para amostras dependentes:  $p=0,01$ .  $n=37$ .

Os dados antropométricos na menarca estão na Tabela 16. A velocidade de crescimento na menarca foi  $6,6 \pm 1,9$  cm/ano (mínimo = 2,2 cm/ano, máximo = 11,2 cm/ano,  $n = 77$ ). A mediana do crescimento do início da puberdade até a menarca foi 18,3 cm ( $n = 80$ ). Na menarca uma menina (1,3%) era obesa e 8 meninas (10,0%) tinham sobrepeso.

TABELA 16 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA MENARCA

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura (cm)	$153,7 \pm 6,5$	152,3 a 155,1	80
Escore Z Estatura	0,43 (-2,06 a 3,00)	-1,00 a 1,57	80
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$19,7 \pm 3,0$	19,0 a 20,4	80
Escore Z IMC	0,42 (-1,95 a 2,66)	-0,88 a 1,65	80

FONTE: O autor (2012)

A maioria das meninas apresentou menarca no estágio puberal de Tanner M4 e P4 (Gráfico 7). Duas meninas não apresentavam pilificação pubiana no momento da menarca, mas desenvolveram posteriormente.

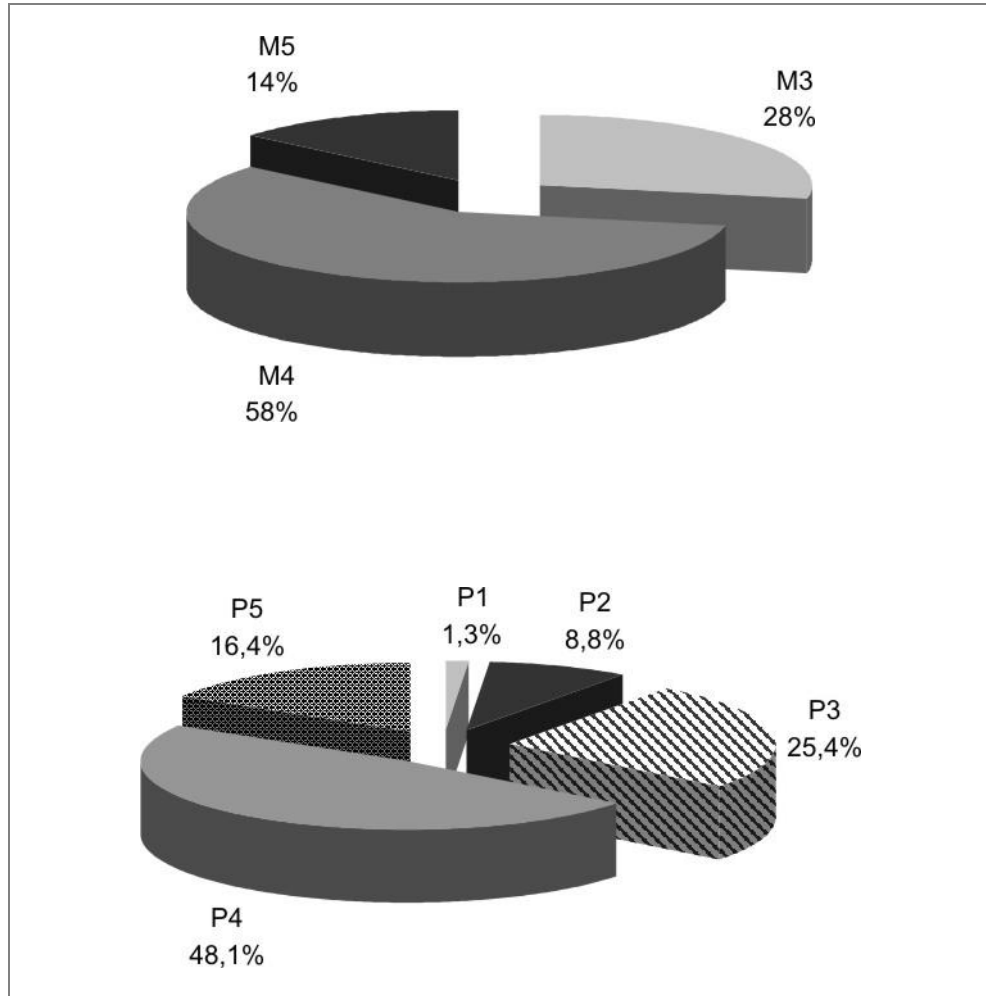


GRÁFICO 7 - ESTÁDIO PUBERAL DE ACORDO COM TANNER NA MENARCA  
NOTA: n=79.

A média da dose de  $l$ -T<sub>4</sub> na menarca foi  $2,4 \pm 0,6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  (mínimo  $0,8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , máximo  $4,4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , n = 78). Na menarca 47,3% das pacientes tinham o TSH normal (TSH:  $0,49$ - $4,67\text{mU}/\text{mL}$ ), 44,6% apresentavam TSH  $> 4,67\text{mU}/\text{mL}$  e 8,1% tinham TSH  $< 0,49\text{mU}/\text{mL}$ . Quanto aos valores de T<sub>4</sub>, 92,0% das pacientes tinham valores normais (T<sub>4</sub>:  $6$ - $12\mu\text{g}/\text{dL}$ ), 6,4% tinham T<sub>4</sub>  $< 6\mu\text{g}/\text{dL}$  e 1,6% apresentavam valores de T<sub>4</sub>  $> 12\mu\text{g}/\text{dL}$ . Com relação aos valores de T<sub>4</sub>L, 97,2% das meninas tinham T<sub>4</sub>L normal (T<sub>4</sub>L:  $0,71$ - $1,85\text{ng}/\text{dL}$ ), 2,8% tinham T<sub>4</sub>L  $> 1,85\text{ng}/\text{dL}$  e nenhuma paciente apresentou T<sub>4</sub>L  $< 0,71\text{ng}/\text{dL}$ . Na Tabela 17 estão, os valores de TSH, T<sub>4</sub>L e T<sub>4</sub> na menarca.

TABELA 17 - VALORES DE TSH, T<sub>4</sub>L E T<sub>4</sub> NA MENARCA

TSH/T <sub>4</sub> L/T <sub>4</sub>	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	4,0 (0,1 a 55,8)	0,6 a 19,1	74
T <sub>4</sub> L (ng/dL)	1,2 (0,7 a 2,5)	0,9 a 1,6	71
T <sub>4</sub> (µg/dL)	8,2 ± 1,7 (1,7 a 12,7)	7,8 a 9,7	62

FONTE: O autor (2012)

#### 4.3.4 Dados da última avaliação das meninas

A média da idade cronológica da última avaliação das meninas foi  $13,7 \pm 2,8$  anos, variando de 7,3 a 19,7 anos (IC 95% = 13,2 a 14,2) (n = 118). No grupo das meninas que fizeram RX de mãos e punhos, a média da idade óssea foi  $12,5 \pm 2,5$  anos, variando de 7,8 a 16,0 anos (IC 95% = 11,6 a 12,9) e houve diferença significativa em relação à idade cronológica que era em média 11,9 anos (p = 0,01) (Gráfico 8).

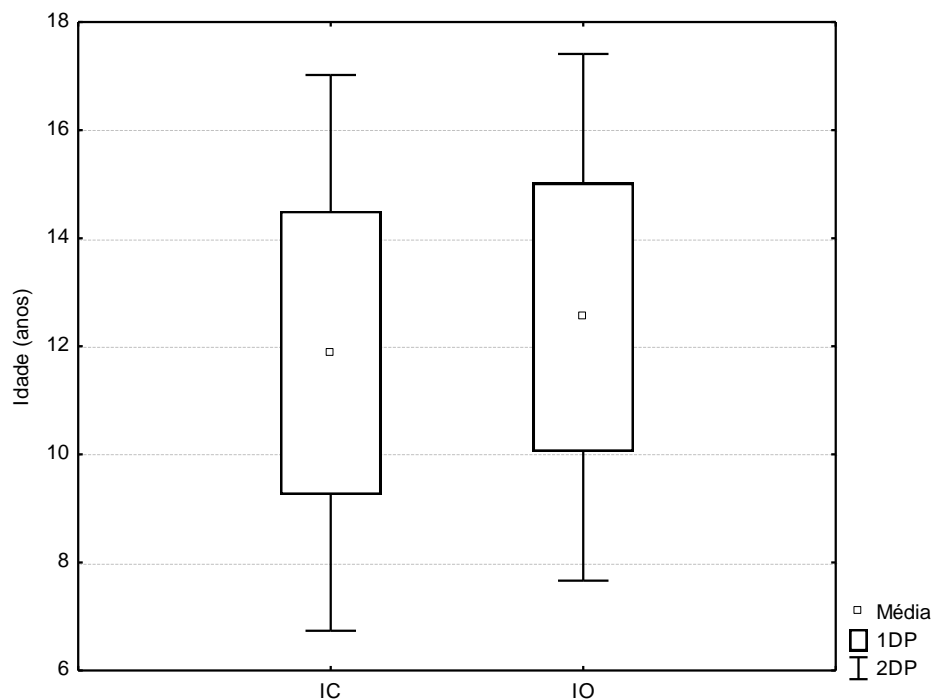


GRÁFICO 8 - MÉDIA DA IDADE ÓSSEA E MÉDIA DA IDADE CRONOLÓGICA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DAS MENINAS

NOTA: Teste t de Student para amostras dependentes: p=0,01. n= 32.



A mediana do escore Z da estatura na última avaliação (0,09) foi superior ao do escore Z da estatura alvo (-0,79) ( $p < 0,001$ ). Na última avaliação duas meninas (1,7%) eram obesas e nove (7,7%) tinham sobrepeso ( $n = 117$ ). Os dados antropométricos da última avaliação das meninas encontram-se na Tabela 18.

TABELA 18 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DAS MENINAS

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MEDIANA	IC 95%	n
Escore Z (Estatura)	0,09 (-2,31 a 2,11)	-1,26 a 1,32	118
Escore Z (IMC)	0,50 (-2,43 a 3,00)	-0,98 a 1,82	117

FONTE: O autor (2012)

O Gráfico 9 ilustra a distribuição do escore Z da estatura nos quatro momentos de avaliação.

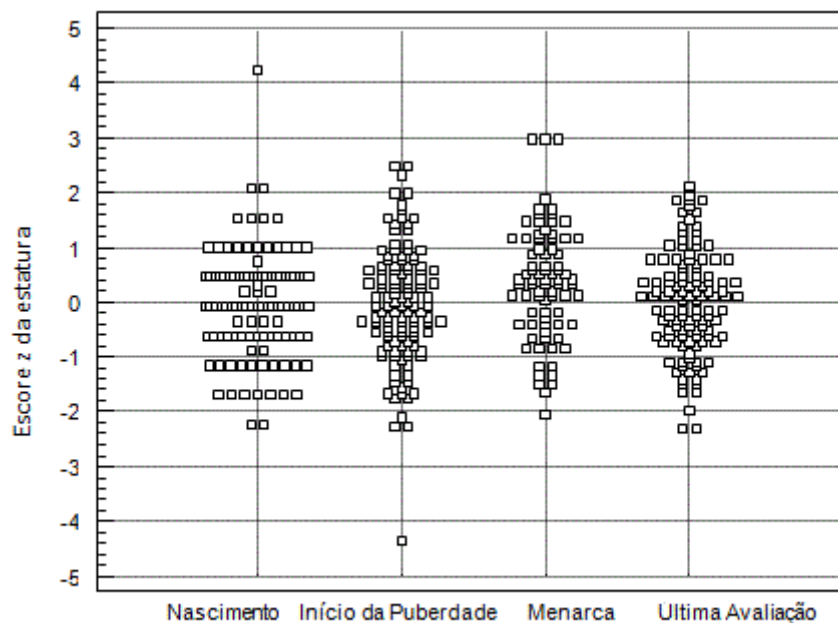


GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO ÍNICIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

NOTA: Teste t de Student para amostras dependentes:  $p = 0,01$ .

O Gráfico 10 ilustra as medianas e intervalos de confiança do escore Z da estatura nos quatro momentos de avaliação. Os valores de escore Z da estatura foram significativamente superiores ao escore Z da estatura alvo (-0,79) em todos os momentos ( $p < 0,001$ ).

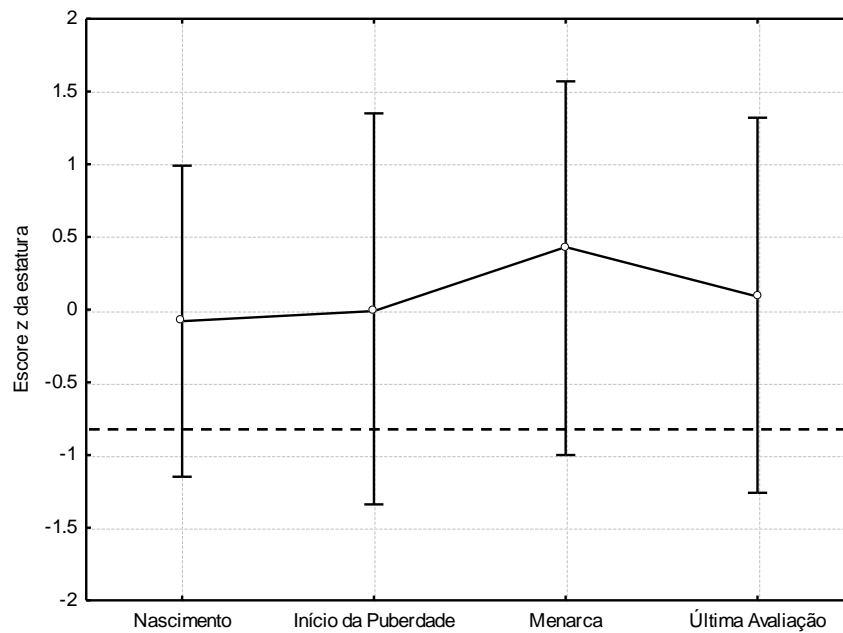


GRÁFICO 10 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO DAS MENINAS  
 NOTA: A linha pontilhada indica a mediana de estatura alvo (-0,79). n= 118.

#### 4.3.5 Avaliação das meninas com estatura final

Das 123 meninas avaliadas, 66 atingiram a estatura final. A mediana de idade do início do tratamento neste grupo foi 28,1 dias, variando de 8,9 a 82,8 dias (IC de 95% = 13,8 a 61,1, n = 66). A média da dose de  $l$ -T<sub>4</sub> no início do tratamento foi  $12,1 \pm 2,1 \mu\text{g/kg/dia}$  (mínimo de 9,0, máximo de 21,1, n = 61). Os valores laboratoriais séricos pré-tratamento deste grupo estão descritos na Tabela 19 e os dados ao nascimento na Tabela 20.

TABELA 19 - VALORES PRÉ-TRATAMENTO DE TSH E T<sub>4</sub> DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

TSH/T <sub>4</sub>	MEDANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	115,0 (22,5 a 867,0)	50,0 a 505,0	61
T <sub>4</sub> (μg/dL)	2,2 (0,01 a 12,0)	0,3 a 6,9	65

FONTE: O autor (2012)

TABELA 20 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Peso (g)	3365,1 ± 404,1 (2560 a 4420)	3267,3 a 3464,2	66
Escore Z (Peso)	0,15 (-1,57 a 2,35)	-0,84 a 1,37	66
Estatura (cm)	49,5 ± 1,6 (46 a 57)	49,0 a 49,9	56
Escore Z (Estatura)	0,19 (-1,69 a 4,22)	-0,62 a 0,99	56

FONTE: O autor (2012)

Os dados antropométricos dos pais e a estatura alvo das meninas que atingiram estatura final estão dispostos na Tabela 21.

TABELA 21 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS E ALVO FAMILIAR DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura das mães (cm)	157,8 ± 6,9	155,1 a 158,6	64
Escore Z (Estatura mães)	-0,94 (-3,59 a 1,35)	-2,01 a 0,43	64
Estatura dos pais (cm)	171,3 ± 8,0	169,3 a 173,4	61
Escore Z (Estatura pais)	-0,76 (-3,66 a 1,84)	-2,13 a 0,61	61
Estatura alvo (cm)	157,6 ± 6,2	156,0 a 159,2	61
Escore Z (Estatura alvo)	-0,92 (-3,81 a 1,20)	-1,78 a 0,28	61

FONTE: O autor (2012)

A média da idade do início da puberdade foi  $9,8 \pm 1,1$  anos (mínimo de 6,7 anos, máximo de 12,5 anos,  $n = 65$ ). A média da idade óssea do início da puberdade foi  $10,0 \pm 1,4$  anos (mínimo de 7,8 anos, máximo de 12,5 anos,  $n = 26$ ), portanto não houve diferença significativa em relação à idade cronológica de início da puberdade ( $p = 0,72$ ).

A média da dose de  $fT_4$  no início da puberdade foi  $2,8 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  (1,1 a  $4,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ,  $n = 65$ ). No início da puberdade das meninas com estatura final, 44,8% das pacientes tinham o TSH normal (TSH: 0,49 – 4,67 mU/mL), 32,8% TSH > 4,67 mU/mL e 22,4% TSH < 0,49 mU/mL. Quanto aos valores de  $T_4$ , 75% das pacientes tinham valores normais ( $T_4$ : 6-12 ng/dL), 18,2% apresentavam valores de  $T_4 > 12 \text{ ng}/\text{dL}$  e 6,8% tinham  $T_4 < 6 \text{ ng}/\text{dL}$ . Com relação aos valores de  $T_4L$ , 67,3% das meninas tinham  $T_4L$  normal ( $T_4L$ : 0,71-1,85  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), 30,8%  $T_4L > 1,85 \mu\text{g}/\text{dL}$  e 1,9%  $T_4L < 0,71 \mu\text{g}/\text{dL}$ . Os dados dos valores de TSH,  $T_4$  e  $T_4L$  no início da puberdade estão descritos na Tabela 22. A média da velocidade de crescimento no início da puberdade foi  $6,6 \pm 1,1 \text{ cm}/\text{ano}$  (4,4 a 10,4 cm/ano,  $n = 64$ ).

TABELA 22 - VALORES DE TSH, T<sub>4</sub> E T<sub>4</sub>L NO INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

TSH/T <sub>4</sub> L/T <sub>4</sub>	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	2,3 (0,03 a 101,0)	0,1 a 14,6	59
T <sub>4</sub> L (ng/dL)	1,6 ± 0,4 (0,3 a 2,8)	1,5 a 1,8	52
T <sub>4</sub> (µg/dL)	10,2 ± 3,0 (1,8 a 16,8)	9,3 a 11,1	44

FONTE: O autor (2012)

A média da idade na menarca foi  $12,1 \pm 1,1$  anos (mínimo de 9,8 anos, máximo de 15,4 anos, n = 66). A média da idade óssea foi  $13,0 \pm 0,9$  anos (mínimo de 11,0 anos, máximo de 15,0 anos, n = 31), com diferença significativa em relação à idade cronológica ( $p < 0,01$ ) (Gráfico 11).

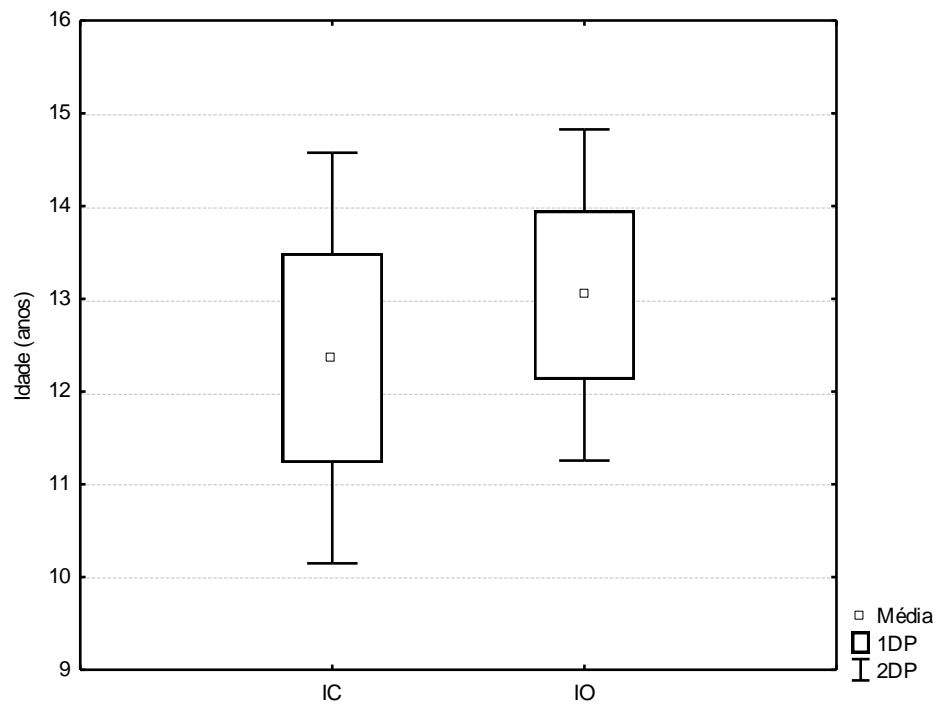


GRÁFICO 11 - MÉDIA DA IDADE ÓSSEA E DA IDADE CRONOLÓGICA NA MENARCA DAS MENINAS COM ESTATURA FINAL

NOTA: Teste t de Student para amostras dependentes:  $p < 0,01$ . n = 31.

Os dados antropométricos na menarca estão na Tabela 23. A média da velocidade de crescimento na menarca foi  $6,6 \pm 1,9$  cm/ano (mínimo de 2,4 cm/ano, máximo de 11,2 cm/ano, n = 61).

TABELA 23 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA MENARCA DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura (cm)	154,4 ± 6,5	152,8 a 156,0	64
Escore Z (Estatura)	0,45 (-2,06 a 3,00)	-0,83 a 1,54	64
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,6 ± 2,8	18,9 a 20,3	64
Escore Z (IMC)	0,40 (-1,95 a 2,66)	-0,88 a 1,62	64

FONTE: O autor (2012)

A maioria das meninas com estatura final apresentou menarca no estágio puberal de Tanner M4 e P4 (Gráfico 12).

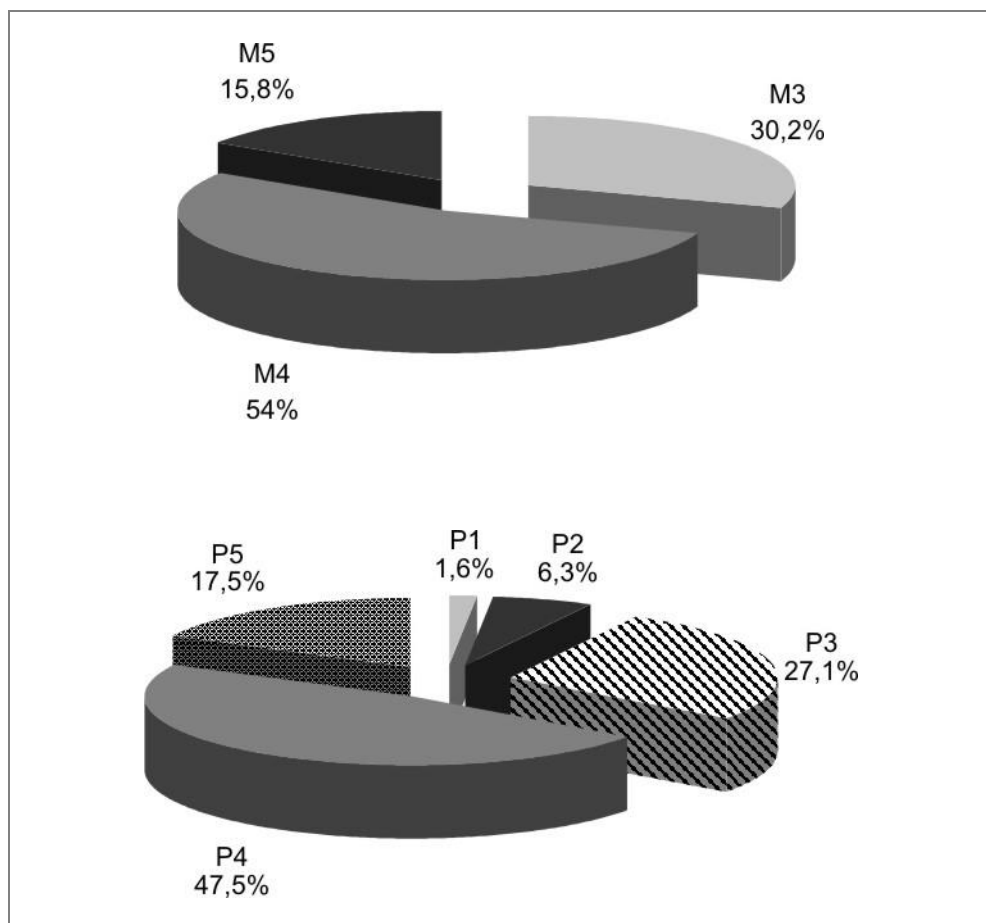


GRÁFICO 12 - ESTÁDIO PUBERAL DE ACORDO COM TANNER NA MENARCA DAS MENINAS COM ESTATURA FINAL

NOTA: n= 63.

A dose média de  $I-T_4$  na menarca foi  $2,3 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/dia}$  (mínimo de  $0,8 \mu\text{g/kg/dia}$ , máximo de  $4,4 \mu\text{g/kg/dia}$ ,  $n = 62$ ). Na menarca das meninas com estatura final, 50,8% das pacientes tinham o TSH normal (TSH:  $0,49 - 4,67 \text{mU/mL}$ ), 40,7% TSH  $> 4,67 \text{mU/mL}$  e 8,5% TSH  $< 0,49 \text{mU/mL}$ . Quanto aos valores de  $T_4$ , 94%

das pacientes tinham valores normais ( $T_4$ : 6-12 $\mu$ g/dL), 2% valores de  $T_4 > 12\mu$ g/dL e 4%  $T_4 < 6\mu$ g/dL. Com relação aos valores de  $T_4L$ , 96,4% das meninas tinham  $T_4L$  normal ( $T_4L$  0,71-1,85ng/dL) e 3,6%  $T_4L > 1,85$ ng/dL. Na Tabela 24 estão os valores de TSH,  $T_4L$  e  $T_4$  na menarca.

TABELA 24 - VALORES DE TSH,  $T_4L$  E  $T_4$  NA MENARCA DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

TSH/ $T_4L$ / $T_4$	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
TSH (mU/L)	3,1 (0,12 a 27,6)	0,6 a 19,1	59
$T_4L$ (ng/dL)	1,3 $\pm$ 0,3 (0,8 a 2,5)	1,3 a 1,4	56
$T_4$ ( $\mu$ g/dL)	8,5 $\pm$ 1,7 (1,7 a 12,7)	8,0 a 9,0	50

FONTE: O autor (2012)

A média da idade da última avaliação das meninas que atingiram a estatura final foi 15,5  $\pm$  1,9 anos (mínimo de 11,5 anos, máximo de 19,7 anos, n = 66). A média de idade óssea foi 15,1  $\pm$  0,6 anos (mínimo de 14,0 anos, máximo de 16,0 anos, n = 12). Na última avaliação, duas meninas (3,1%) com estatura final eram obesas e cinco meninas (7,7%) tinham sobrepeso (n = 65). A mediana do crescimento do início da puberdade até a menarca foi 18,8 cm (n = 64), da menarca até a estatura final foi 5,25 cm (n = 64) e do início da puberdade até a estatura final foi 23,9 cm (n = 64). Os dados antropométricos atuais e que representam a estatura final estão descritos na Tabela 25.

TABELA 25 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DAS MENINAS QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

DADOS ANTROPOMÉTRICOS	MÉDIA/MEDIANA	IC 95%	n
Estatura (cm)	160,1 $\pm$ 5,9	158,7 a 161,6	66
Escore Z (Estatura)	-0,09 (-2,31 a 1,68)	-1,13 a 1,04	66
Peso (kg)	56,0 $\pm$ 10,2	53,5 a 58,5	65
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,8 $\pm$ 3,4	20,9 a 22,6	65
Escore Z (IMC)	0,36 (-2,43 a 2,77)	-0,98 a 1,80	65
Estatura alvo (cm)	157,6 $\pm$ 6,2	156,0 a 159,2	61
Escore Z (Estatura alvo)	-0,92 (-3,81 a 1,20)	-1,78 a 0,28	61

FONTE: O autor (2012)

O Gráfico 13 ilustra a distribuição do escore Z da estatura nos quatro momentos de avaliação.

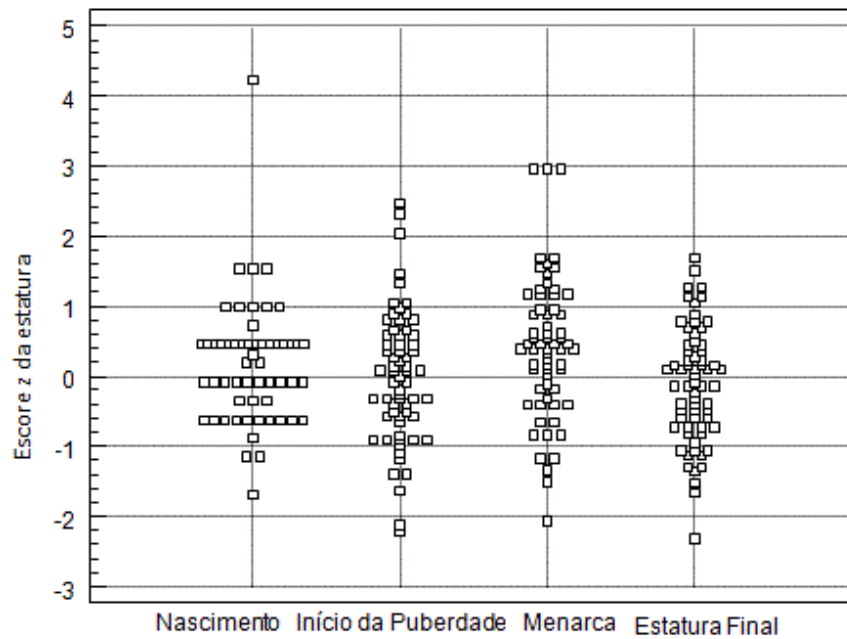


GRÁFICO 13 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E DA ESTATURA FINAL DAS MENINAS

O Gráfico 14 ilustra as medianas e intervalos de confiança do escore Z da estatura nos quatro momentos de avaliação. Os valores de escore Z da estatura foram significativamente superiores ao escore Z da estatura alvo (-0,92) em todas as avaliações ( $p < 0,001$ ).

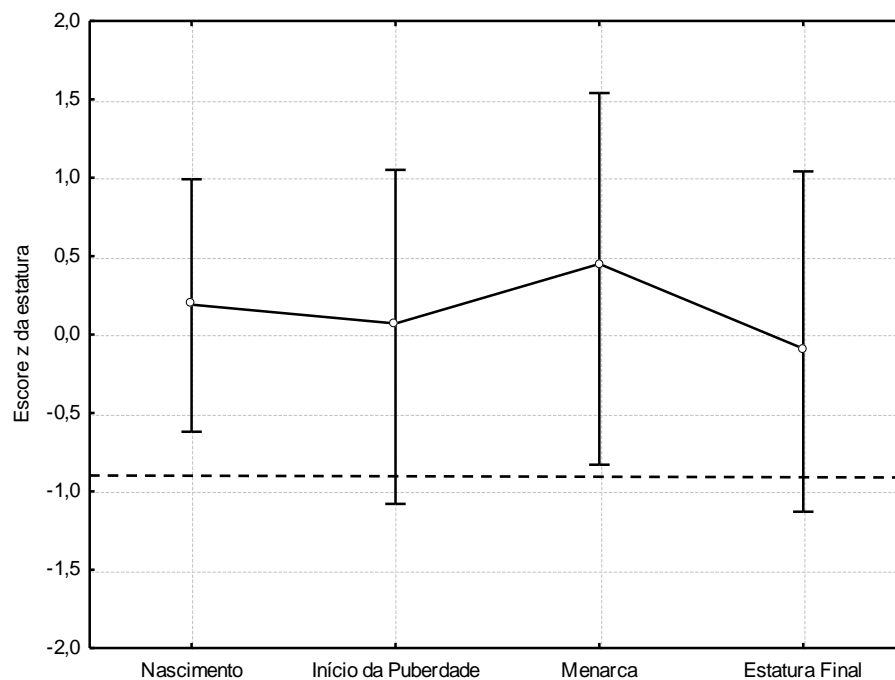


GRÁFICO 14 - MEDIANA DO ESCORE Z DE ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE, NA MENARCA E DA ESTATURA FINAL DAS MENINAS

NOTA: A linha pontilhada indica a mediana de estatura alvo (-0,92). n= 66.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Com o objetivo de avaliar os fatores que poderiam influenciar o crescimento, foi realizada a correlação entre as variáveis.

Observou-se, em relação à idade de início de tratamento, que não houve correlação com o escore Z no início da puberdade ( $r = -0,11$ ) e escore Z da estatura na menarca ( $r = -0,05$ ) e escore Z da estatura na última avaliação ( $r = -0,10$ ).

Não se observou também correlação entre a dose inicial de  $L-T_4$  com o escore Z no início da puberdade ( $r = -0,03$ ) e escore Z da estatura na menarca ( $r = -0,08$ ) e escore Z da estatura na última avaliação ( $r = -0,03$ ).

Não se observou ainda correlação entre o nível inicial de  $T_4$  com o escore Z da estatura de nascimento ( $r = -0,09$ ), escore Z no início da puberdade ( $r = -0,11$ ) e escore Z da estatura na menarca ( $r = -0,22$ ) e escore Z da estatura na última avaliação ( $r = -0,01$ ).

Não houve correlação entre o nível inicial de TSH com o escore Z da estatura de nascimento ( $r = -0,02$ ), escore Z no início da puberdade ( $r = 0,03$ ) e escore Z da estatura na menarca ( $r = -0,04$ ) e escore Z da estatura na última avaliação ( $r = 0,02$ ).

Não houve correlação entre a idade de início da puberdade e idade de início do tratamento de meninos e meninas (Gráficos 15 e 16).

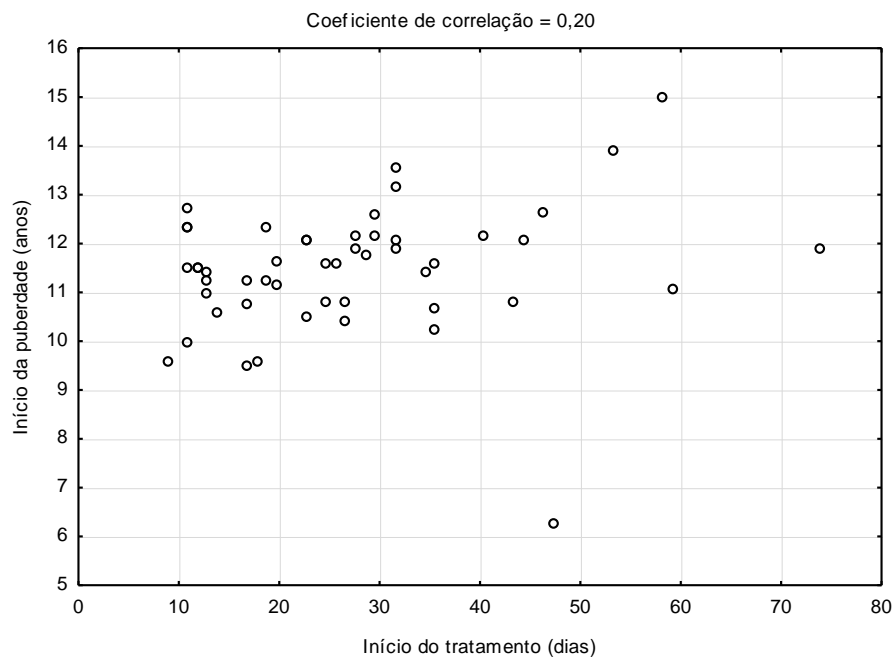


GRÁFICO 15 - CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO INÍCIO DO TRATAMENTO E O INÍCIO DA PUBERDADE DOS MENINOS



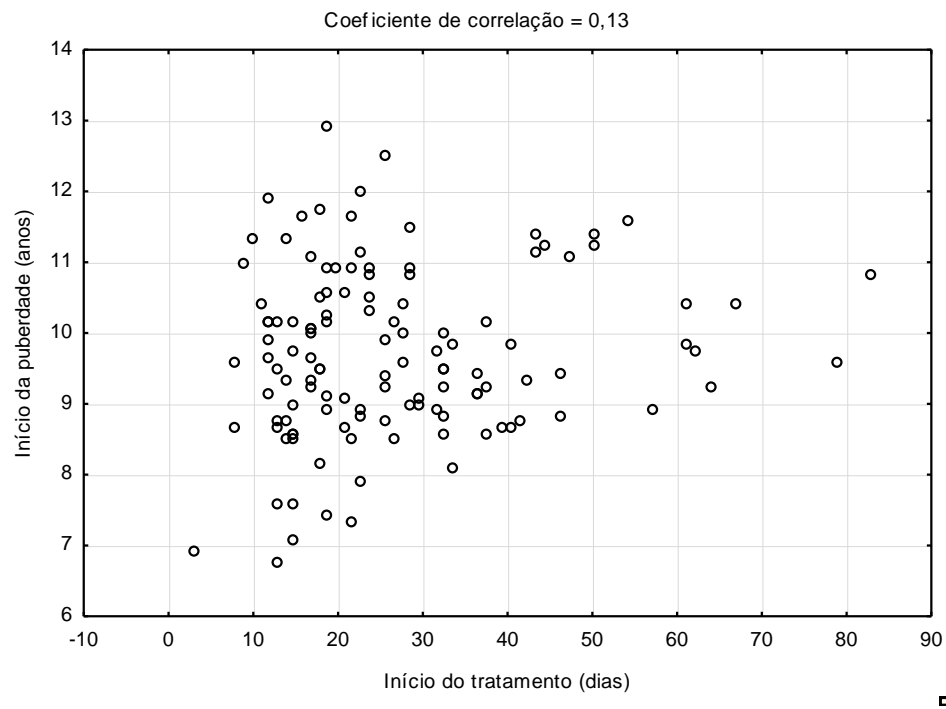


GRÁFICO 16 - CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO INÍCIO DO TRATAMENTO E O INÍCIO DA PUBERDADE DAS MENINAS

Não se observou diferença do escore Z da estatura final entre as etiologias do HC para os meninos ( $p = 0,60$ ) e meninas ( $p = 0,90$ ).

Na Tabela 26 estão apresentados os coeficientes de correlação entre as medidas de nascimento e o escore Z da estatura no início da puberdade e escore Z da estatura da última avaliação.

TABELA 26 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO PESO E ESTATURA AO NASCIMENTO E O ESCORE Z DA ESTATURA NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

ESCORE Z DO PESO E ESTATURA (NASCIMENTO)	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	
	Puberdade	Última avaliação
Escore Z (Peso)	0,11	0,16
Escore Z (Estatura)	0,18	0,17

FONTE: O autor (2012)

NOTA: Coeficiente de correlação de Pearson.

Na Tabela 27 estão apresentados os coeficientes de correlação entre as medidas dos pais e o escore Z da estatura inicial, no início da puberdade e escore Z da estatura na última avaliação.

TABELA 27 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS E ESTATURA ALVO E O ESCORE Z DA ESTATURA AO NASCIMENTO, NO INÍCIO DA PUBERDADE E DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

ESCORE Z (PAIS E ESTATURA ALVO)	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO		
	Nascimento	Puberdade	Última avaliação
Escore Z (Estatura mãe)	0,14	0,30	0,28
Escore Z (Estatura pai)	0,14	0,30	0,28
Escore Z (Estatura alvo)	0,23	0,44	0,39

FONTE: O autor (2012)

NOTA: Coeficiente de correlação de Pearson

Na Tabela 28 estão apresentados os coeficientes de correlação entre as medidas na puberdade e o escore Z da estatura no início da puberdade e escore Z da estatura da última avaliação.

TABELA 28 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS NO INÍCIO DA PUBERDADE E O ESCORE Z DO INÍCIO DA PUBERDADE E NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

DADOS ANTROPOMÉTRICOS E EXAMES LABORATORIAIS	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	
	Puberdade	Última avaliação
Idade Óssea	-0,30	-0,43
Velocidade de crescimento	0,31	0,24
Dose I-T <sub>4</sub>	-0,27	-0,29
Peso	0,28	0,23
Escore Z (IMC)	0,39	0,27
TSH	-0,23	-0,23
T <sub>4</sub>	0,05	0,15
T <sub>4</sub> livre	0,10	0,14

FONTE: O autor (2012)

NOTA: Coeficiente de correlação de Pearson.

O gráfico 17 ilustra o escore Z de estatura no início do tratamento, início da puberdade e da última avaliação naqueles com e sem estatura final.

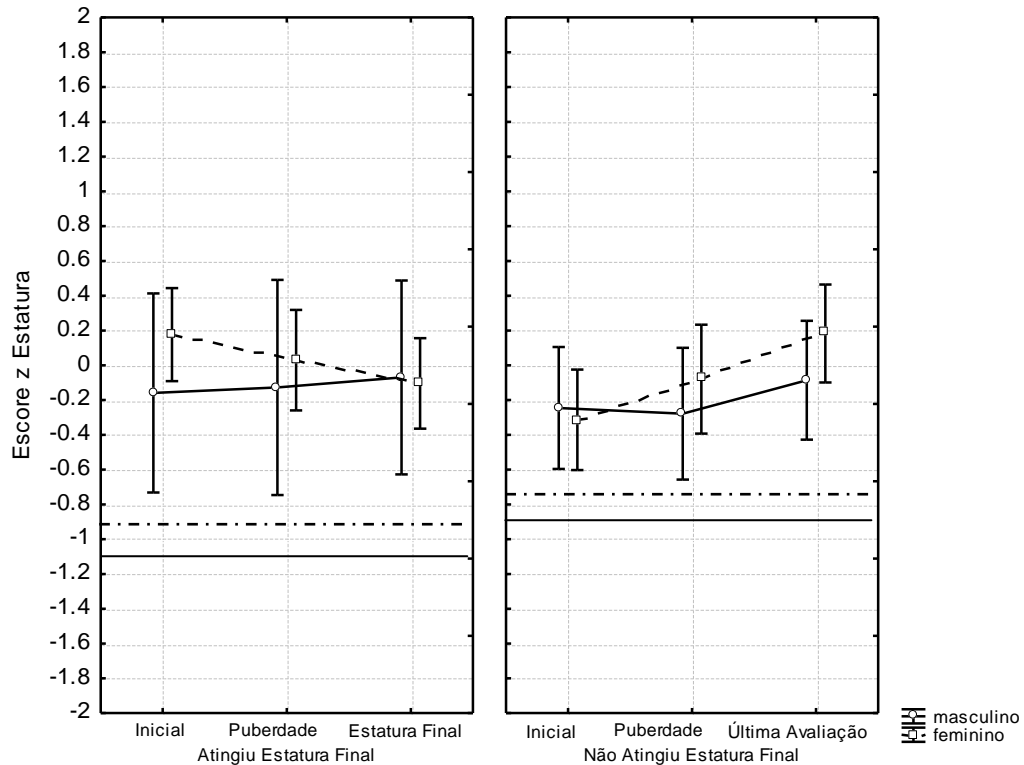


GRÁFICO 17 - ESCORE Z DE ESTATURA DOS PACIENTES QUE ATINGIRAM E QUE NÃO ATINGIRAM A ESTATURA FINAL

NOTA: A linha indica a mediana de estatura alvo para as meninas (pontilhada) e meninos (contínua) (-0,92 – meninas e -1,10 – meninos, que atingiram a estatura final; -0,78 – meninas e -0,90 – meninos, que não atingiram a estatura final).

Estudando-se a associação entre a idade do início da puberdade e a etiologia do HC, verificou-se que não houve diferença na idade do início do tratamento de acordo com a etiologia tanto para meninos quanto para meninas.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos com relação ao valor do TSH no início da puberdade: TSH > 4,67mU/L e TSH < 4,67mU/L. Verificou-se que o grupo de meninos com TSH < 4,67mU/L apresentou escore Z de estatura final maior do que os meninos com TSH > 4,67mU/L ( $p = 0,04$ ) (Gráfico 18). Não se observou diferença no grupo das meninas ( $p = 0,90$ ).

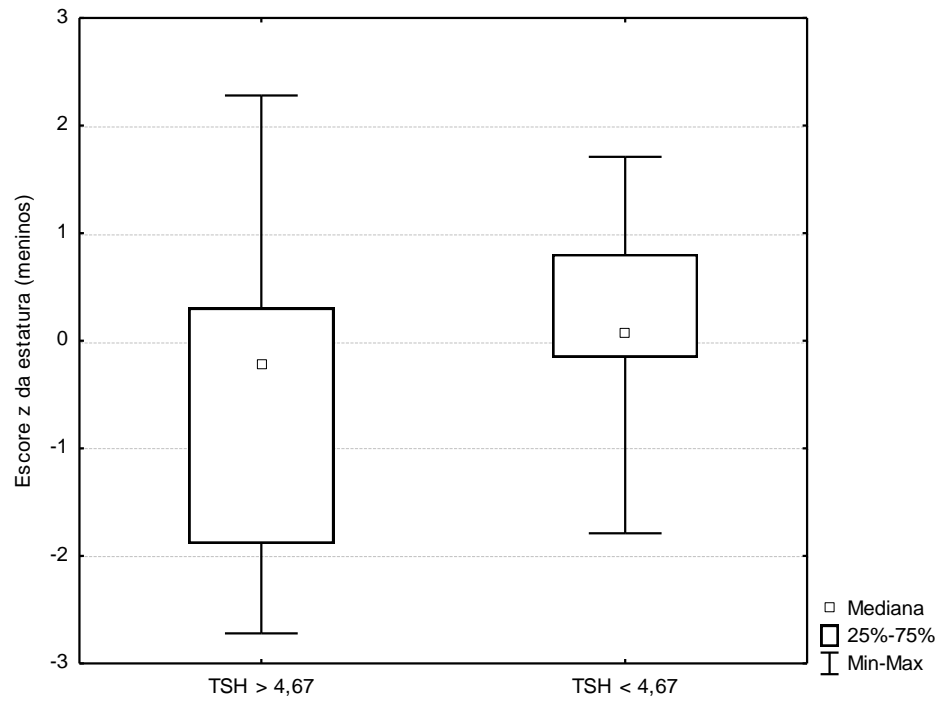


GRÁFICO 18 - ESCORE Z DE ESTATURA FINAL DOS MENINOS EM RELAÇÃO AO VALOR DO TSH (mU/L) NO INÍCIO DA PUBERDADE  
NOTA: Teste de Mann-Whitney (p=0,04).

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 DESCRIÇÃO GERAL

A população avaliada neste estudo corresponde aos pacientes com HC detectados nos primeiros anos do programa de triagem neonatal do Estado do Paraná, em que a média de idade de início do tratamento era de 2 meses. Desde 1996 a idade de início de tratamento está abaixo de 30 dias, e desde 2000 em torno de 15 dias (NESI-FRANÇA *et al.*, 2005). Por este motivo, a mediana da idade de início de tratamento de 24 dias neste grupo não é a ideal e reflete as dificuldades no início da implantação do programa. Nos últimos anos, houve melhora significativa na cobertura do PNTN, sendo a região Sul do Brasil a que apresenta os melhores parâmetros de cobertura e idade de início de tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A média da dose de  $fT_4$  no início do tratamento de  $11,7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  está de acordo com o recomendado pela literatura que é de  $10\text{-}15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$  (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006).

A maioria dos pacientes era do sexo feminino (70,7%) e este dado está de acordo com o descrito na maioria dos estudos, que mostram maior prevalência de HC no sexo feminino (relação 2: 1) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006).

Neste estudo as disgenesias tireoidianas (agenesias, hipoplasias e ectopias) foram a etiologia mais frequente (76%), seguidas das disormonogêneses (24%). Houve maior número de casos de disormonogênese do que classicamente está descrito na literatura. Fisher (2008) descreveu que a disgenesia tireoidiana é responsável por 75%, a disormonogênese por 10%, o hipotireoidismo central por 5% e o hipotireoidismo transitório por 10% dos casos de HC. No entanto, em estudos mais recentes, que incluíram crianças diagnosticadas a partir de níveis de corte de TSH mais baixos, é possível observar aumento na incidência de HC e maior prevalência de casos de disormonogênese (HARRIS; PASS, 2007; CAVARZERE *et al.*, 2008).

Observou-se dificuldade no controle laboratorial dos pacientes com o avançar da puberdade, considerando-se os valores de TSH. No início da puberdade 32,7 % das meninas tinham o TSH acima do valor de referência. No momento da menarca, 44,6% apresentavam TSH elevado. Entretanto, a maioria dos valores de T<sub>4</sub>L estava dentro dos valores de referência, somente 2% apresentavam T<sub>4</sub>L menor que 0,71ng/dL. Não está claro se a elevação do TSH, com valores de T<sub>4</sub> normais pode ser prejudicial ao crescimento (WASNIEWSKA *et al.*,2009; CERBONE *et al.*, 2011; BONA, 2013), mas ressalta-se a importância de orientar as famílias sobre a importância do tratamento regular do hipotireoidismo na adolescência, quando muitas vezes os pais acabam delegando ao paciente ainda imaturo a responsabilidade pelo uso da medicação.

A porcentagem de crianças com sobrepeso e obesidade tem aumentado com o passar dos anos na maioria dos países. Em Curitiba, no ano de 2001, a porcentagem de crianças com sobrepeso era 15,3% e com obesidade 5,97%. Em 2010, a porcentagem de sobrepeso aumentou para 19,5% e de obesidade para 10,0% (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE CURITIBA, 2011). Com relação à última avaliação dos pacientes estudados, houve menor porcentagem de pacientes com HC com obesidade e sobrepeso (20,0% dos meninos e 9,4% das meninas) do que o relatado nos boletins epidemiológicos de Curitiba. Alguns autores têm relatado maior prevalência de obesidade nos pacientes com HC tratados precocemente (LÉGER *et al.*, 2001; WONG; NG; DIDI, 2004), fato que não foi observado neste estudo.

## 5.2 AVALIAÇÃO DA PUBERDADE

A média da idade do início da puberdade das meninas deste estudo foi um pouco inferior ao relatado nos estudos italiano, francês e israelense (Tabela 29). A idade considerada normal para o início da puberdade nas meninas é a partir de 8 anos; portanto, as meninas deste estudo iniciaram a puberdade em idade normal. A média da idade (9,7 anos) do início da puberdade nas meninas deste estudo é igual à mediana de idade (9,7 anos) de início de puberdade de meninas normais (n = 3368) no estudo em Santo André, São Paulo (COLLI, 1988). A idade óssea das meninas deste estudo no início da puberdade foi compatível com a idade cronológica.

A média da idade do início da puberdade dos meninos com HC da UEP (11,5 anos) foi semelhante ao que foi relatado nos estudos italiano (11,3 anos) e israelense (11,6 anos) e um pouco inferior ao estudo francês (12 anos) (Tabela 29). A idade considerada normal para o início da puberdade nos meninos é a partir de 9 anos de idade. Portanto, os meninos do estudo da UEP iniciaram a puberdade em idade normal, mas ligeiramente superior aos meninos normais do estudo de Colli publicado em 1988 (n = 3397) que iniciaram a puberdade com mediana de 10,9 anos. A idade óssea no início da puberdade dos meninos deste estudo foi compatível com a idade cronológica.

TABELA 29 - IDADE CRONOLÓGICA DO INÍCIO DA PUBERDADE EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

ESTUDO	PAÍS	IDADE MÉDIA ± DP (mín-máx) ANOS	n
<b>Meninas</b>			
UEP, 2012	Brasil	9,7 ± 1,2	122
SALERNO <i>et al.</i> , 2001	Itália	10,3 ± 1,2	41
BAIN; TOUBLANC, 2002	França	10,6 ± 0,89 (9,25 – 12,75)	56
DICKERMAN; DE VRIES, 1997	Israel	10,9	20
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003	Japão	9,1 ± 0,9	18
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	10,2 ± 1,1	60
<b>Meninos</b>			
UEP, 2012	Brasil	11,5 ± 1,3	50
SALERNO, 2001	Itália	11,3 ± 1,0	14
BAIN; TOUBLANC, 2002	França	12 ± 0,95 (10,5 – 13,25)	12
DICKERMAN; DE VRIES, 1997	Israel	11,6	10
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA 2003	Japão	10,6 ± 1,4	7
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	11,6 ± 1,4	25

FONTE: O autor (2012)

A estatura no início da puberdade das meninas da UEP (escore Z = -0,02) foi próximo à estatura da população normal, acima da estatura alvo (p<0,001) e pouco inferior ao relatado nos estudos de Salerno e Dickerman (Tabela 30).

A estatura no início da puberdade dos meninos deste estudo (escore Z = -0,3) foi semelhante à estatura dos meninos no estudo italiano, porém acima da estatura alvo e maior do que a estatura no início da puberdade dos meninos do estudo de Dickerman. Entretanto, a idade óssea dos meninos israelenses era inferior à idade cronológica (Tabela 30).

TABELA 30 - ESTATURA NO INÍCIO DA PUBERDADE EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

ESTUDO	PAÍS	MÉDIA DE IDADE (anos)	ESTATURA MÉDIA (mín-máx) cm	SCORE Z	SCORE Z DA ESTATURA ALVO	n
Meninas						
UEP, 2012	Brasil	9,7	136,9 (122 - 153,7)	-0,02	-0,81	122
SALERNO <i>et al.</i> , 2001	Itália	10,3	140,6	0,06	-1,05	41
DICKERMAN; DE VRIES, 1997	Israel	10,9	139,3 (125 - 149)	-0,62	-0,25	20
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003	Japão	9,1	129,5	-0,57	-0,7	18
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	10,2	139,8	-0,06	-0,99	60
Meninos						
UEP, 2012	Brasil	11,5	144,2 (129,2 - 158)	-0,3	-1,03	50
SALERNO <i>et al.</i> , 2001	Itália	11,3	146,3	0,19	-1,01	14
DICKERMAN; DE VRIES, 1997	Israel	11,6	138,1 (132 - 148,5)	-1,28	-0,76	10
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003	Japão	10,6	135,5	-0,81	-0,8	6
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	11,6	146,7	-0,04	-1,05	25

FONTE: O autor (2012)

A média da idade das meninas com HC da UEP na menarca foi semelhante ao demonstrado no estudo de Salerno *et al.* (2001) e Delvecchio *et al.* (2006) e inferior à idade das meninas do estudo de Bain e Toublanc (2002) (Tabela 31). Colli (1988) publicou que a mediana de idade na menarca de meninas normais (n = 3368) de Santo André, São Paulo, foi de 12,6 anos. Castilho, Saito e Barros Filho (2005) verificaram que a média da idade da menarca de meninas normais (n = 111) de São Paulo foi  $12,6 \pm 1,4$  anos, a mediana da estatura foi 154 cm e a mediana do peso 44,5 kg (IMC:  $18,8 \text{ kg/m}^2$ ). A mediana da estatura das meninas da UEP na menarca de 154,3 cm (escore Z = 0,43) e a mediana do peso de 45,4 kg (IMC:  $19,1 \text{ kg/m}^2$ ) foram semelhantes aos dados da população normal publicados por Castilho. No estudo da UEP, a média da idade óssea da menarca (12,9 anos) foi maior do que a média da idade cronológica na menarca (12,1 anos) ( $p = 0,01$ ), porém está dentro da variação de um ano em relação à idade cronológica, sendo considerada normal. A maioria das meninas deste estudo apresentava na menarca o estágio puberal de Tanner M4P4 assim como o que acontece com a população normal.



TABELA 31 - IDADE CRONOLÓGICA DE MENINAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NA MENARCA

ESTUDO	PAÍS	MÉDIA ± DP (mín-máx) ANOS	n
UEP, 2012	Brasil	12,1 ± 1,1 (9,8- 15,4)	81
SALERNO <i>et al.</i> , 2001	Itália	12,5 ± 1	41
BAIN; TOUBLANC, 2002	França	13 ± 1 (11,2- 15,5)	55
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003	Japão	12,4 ± 0,9	18
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	12,3 ± 1,2	60

FONTE: O autor (2012)

### 5.3 AVALIAÇÃO DA ESTATURA FINAL

A idade óssea no início da puberdade dos meninos que atingiram estatura final não foi diferente da idade cronológica. A mediana do escore Z da estatura final dos meninos ficou pouco acima do escore Z zero e, por isso, foi considerada adequada. Na tabela 32 está apresentada a contribuição do crescimento durante a puberdade para os meninos de diferentes casuísticas.

TABELA 32 - CONTRIBUIÇÃO DO CRESCIMENTO NA PUBERDADE PARA A ESTATURA FINAL DOS MENINOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

ESTUDO	PAÍS	CRESCIMENTO (%)	n
UEP, 2012	Brasil	16,8	15
SALERNO <i>et al.</i> , 2001	Itália	16,2	14
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003	Japão	20,4	7
DICKERMAN; DE VRIES, 1997	Israel	19,1	(1)
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	15,6	25

FONTE: O autor (2012)

(1) O autor não especifica separadamente o número de meninas e meninos que atingiram a estatura final.

A maioria dos estudos mostra que a estatura final dos meninos com HC diagnosticado por triagem neonatal é normal (DICKERMAN; DE VRIES, 1997; SALERNO *et al.*, 2001; BAIN; TOUBLANC, 2002; ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003; DELVECCHIO *et al.*, 2006; SATO *et al.*, 2007) (Gráfico 19). Neste estudo, comparando-se a estatura final dos meninos com a estatura alvo verificou-se que a mediana da estatura final ficou acima da estatura alvo ( $p = 0,01$ ), o que também foi observado por Salerno *et al.* (2001) e Delvecchio *et al.* (2006).

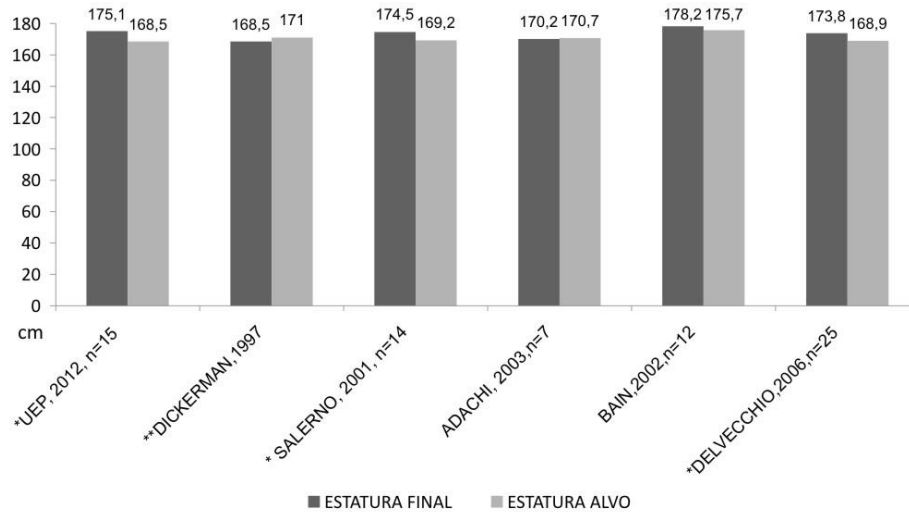


GRÁFICO 19 - ESTATURA FINAL DE MENINOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

FONTE: O autor (2012)

\* p= significativo.

\*\* O autor não especifica separadamente o número de meninas e meninos que atingiram a estatura final.

A média de idade do início da puberdade das meninas com estatura final foi semelhante à média de idade óssea. A idade óssea na menarca foi estatisticamente maior que a idade cronológica ( $p < 0,01$ ). Na última avaliação das meninas a idade óssea foi significativamente superior à idade cronológica. A mediana do escore Z (-0,1) da estatura final das meninas foi um pouco inferior a zero e, por isso, foi compatível com a estatura da população normal. Castilho mostrou em seu estudo que a mediana de crescimento pós-menarca das meninas normais ( $n = 111$ ) foi de 7 cm (CASTILHO; SAITO; BARROS FILHO, 2005). A mediana de crescimento pós-menarca das meninas do estudo da UEP com HC e com estatura final foi de 5,25 cm. É possível que este crescimento menor que o relatado seja decorrente do discreto avanço de idade óssea que estas pacientes apresentaram, pois o crescimento total das meninas durante a puberdade foi normal (23,9 cm). Na tabela 33 está apresentada a contribuição do crescimento durante a puberdade na estatura final para as meninas com HC nos diversos estudos.

TABELA 33 - CONTRIBUIÇÃO DO CRESCIMENTO NA PUBERDADE PARA A ESTATURA FINAL DAS MENINAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

ESTUDO	PAÍS	CRESCIMENTO NA PUBERDADE (%)	n
UEP, 2012	Brasil	14,4	66
SALERNO <i>et al.</i> , 2001	Itália	13,2	41
ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003	Japão	18,4	18
DICKERMAN; DE VRIES, 1997	Israel	16,4	(1)
DELVECCHIO <i>et al.</i> , 2006	Itália	13,5	60

FONTE: O autor (2012)

(1) O autor não especifica separadamente o número de meninas e meninos que atingiram a estatura final.

A maior parte dos estudos mostra que a estatura final das meninas com HC diagnosticado por triagem neonatal é normal (DICKERMAN; DE VRIES, 1997; SALERNO *et al.*, 2001; BAIN; TOUBLANC, 2002; ADACHI; ASAKURA; TACHIBANA, 2003; DELVECCHIO *et al.*, 2006; SATO *et al.*, 2007) (Gráfico 20). Neste estudo, a mediana do escore Z da estatura no início da puberdade, na menarca e da estatura final foi superior ao escore Z da estatura alvo ( $p < 0,01$ ). Salerno *et al.* (2001), Bain e Toublanc (2002) e Delvecchio *et al.* (2006) também mostraram que a estatura final das meninas com HC foi estatisticamente superior à estatura alvo.

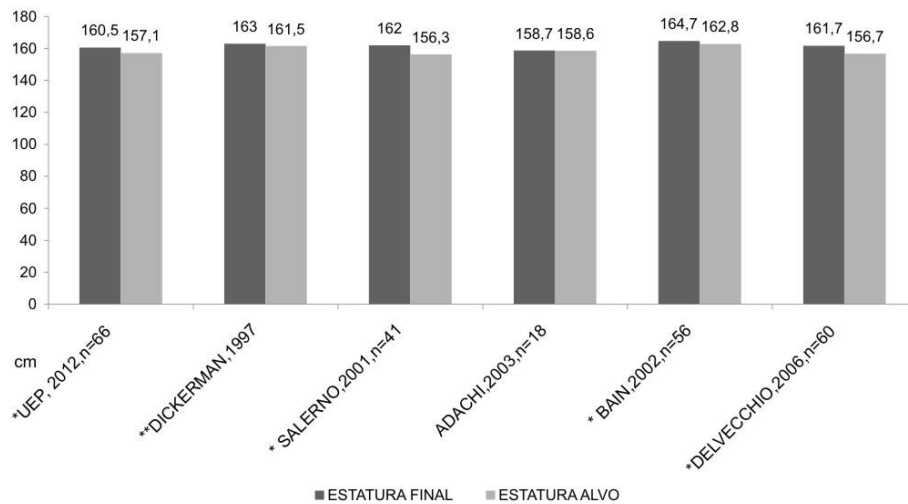


GRÁFICO 20 - ESTATURA FINAL DE MENINAS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

FONTE: O autor (2012)

\*  $p =$  significativo.

\*\* O autor não especifica separadamente o número de meninas e meninos que atingiram a estatura final.

Observou-se que os meninos com melhor controle laboratorial no início da puberdade ( $TSH < 4,67\text{mU/L}$ ) apresentaram escore Z da estatura final acima do escore Z dos meninos com pior controle laboratorial ( $TSH > 4,67\text{mU/L}$ ). Dickerman e De Vries (1997) mostraram que há uma correlação positiva entre a estatura adulta e a dose de  $l\text{-T}_4$  durante os primeiros 6 meses de vida, sugerindo que doses altas de  $l\text{-T}_4$  e tratamento precoce são importantes não somente para o desenvolvimento psicomotor, mas também para alcançar a estatura adulta normal. No estudo de Salerno *et al.* (2001), a estatura final foi correlacionada positivamente com a estatura alvo, com a previsão de estatura final aos 7 anos de idade, com a estatura do início da puberdade e estatura na menarca. O estudo não mostrou correlação entre a

estatura final e a gravidade do hipotireoidismo ao diagnóstico, dose inicial de  $l\text{-T}_4$  e etiologia do HC. No grupo de meninas com a dose inicial de  $l\text{-T}_4$  maior que  $8\mu\text{g/kg/dia}$  (média  $9,9\mu\text{g/kg/dia}$ ) a idade de início da puberdade, a adrenerca e a menarca aconteceram significativamente mais cedo do que no grupo com dose menor que  $8\mu\text{g/kg/dia}$  (média  $6,3\mu\text{g/kg/dia}$ ). Bain e Toublanc (2002) mostraram que a altura final das meninas correlacionou-se positivamente com a estatura alvo e nos meninos não. A única diferença significativa foi que os pacientes que ultrapassaram a estatura alvo tinham a média da idade no início de tratamento menor. A gravidade inicial do HC não foi fator prognóstico para a estatura final. Adachi, Asakura e Tachibana (2003) publicaram que no seu estudo não houve correlação significativa entre estatura final e a etiologia do HC, a gravidade do HC, a idade de início de tratamento ou a qualidade do tratamento no primeiro ano de vida. Delvecchio *et al.* (2006) observaram que nos meninos e nas meninas a estatura final foi correlacionada com a estatura no diagnóstico, estatura alvo e peso final. Nos meninos, a estatura final foi correlacionada com a estatura no início da puberdade. Nas meninas, a estatura final foi correlacionada com a estatura no início da puberdade, estatura na menarca e idade cronológica na menarca. Ao contrário, a idade do início de tratamento, a dose média da  $\text{T}_4$  no início de tratamento e nos 6 primeiros meses não se correlacionaram com a estatura final. O estudo mostrou que a estatura alvo e a estatura no início da puberdade são os fatores preditivos mais importantes para a estatura final.

Neste estudo a maioria dos pacientes iniciou o tratamento com dose de  $l\text{-T}_4$  acima de  $10\mu\text{g/kg/dia}$ , por este motivo não se observou diferenças no crescimento e puberdade relacionadas ao tratamento. Outros parâmetros avaliados, como etiologia do HC e níveis hormonais pré-tratamento, também não influenciaram no crescimento.

## 6 CONCLUSÕES

- A idade de início da puberdade dos meninos e meninas com HC e a idade da menarca foram semelhantes aos da população geral e de outros grupos de pacientes com HC.
- O escore Z de estatura no início da puberdade, na última avaliação dos meninos e meninas e na menarca, foi maior do que o escore Z da estatura alvo.
- O escore de estatura final dos pacientes foi normal, semelhante ao descrito na literatura e maior do que o escore Z da estatura alvo.
- Não se observou correlação do escore Z de estatura no início da puberdade e na última avaliação com a idade de início de tratamento, dose de  $l$ -T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub> e TSH pré-tratamento, etiologia do HC e escore Z da estatura alvo. Os meninos com TSH acima do valor de referência no início da puberdade apresentaram escore Z da estatura final menor do que os meninos com TSH normal.

## REFERÊNCIAS

ADACHI, M.; ASAKURA, Y.; TACHIBANA, K. Final Height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.92, n.6, p.698-703, 2003.

ALM, J.; LARSSON, A.; ZETTERSTROM, R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. **Acta PaediatrScand** 1978, 67(1):1-3.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, Evanston, v.117, n.6, p.2290-2303, 2006.

BAIN, P.; TOUBLANC, J. E. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. **Horm Res**, Basel, v.58, n.3, p.136-142, 2002.

BALHARA, B.; MISRA, M.; LEVITSKI, L. L. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. **J Pediatr**, v.158, n.4, p.532-537, 2011.

BOCHUKOVA, E.; SCHOENMAKERS, N.; AGOSTINI, M.; SCHOENMAKERS, E.; RAJANAYAGAM, O.; KEOGH, J. M.; HENNING, E.; REINEMUND, J.; GEVERS, E.; SARRI, M.; DOWNES, K.; OFFIAH, A.; ALBANESE, A.; HALSALL, D.; SCHWABE, J. W.; BAIN, M.; LINDLEY, K.; MUNTONI, F.; VARGHA-KHADEM, F.; DATTANI, M.; FAROOQI, I. S.; GURNELL, M.; CHATTERJEE, K. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. **N Engl J Med**, v.366, n.3, p.243-249, 2012.

BONA, G.; PRODAM, F.; MONZANI, A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v.5, n.1, p.23-28, 2013.

BROWN, R. S.; BELLISARIO, R. S.; MITCHELL, E.; KEATING, P.; BOTERO, D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. **J Clin Endocrinolmetab**, v.77, n.4, p.1005-1008, 1993.

CARREÓN-RODRÍGUEZ, A.; PÉREZ-MARTÍNEZ, L. Clinical implications of thyroid hormones effects on nervous system development. **Pediatr Endocrinol Rev**, v.9, n.3, p.644-649, 2012.

CASTANET, M.; LYONNET, S.; BONITI-PELLIE, C.; POLAK, M.; CZERNICHOW, P.; LEGER, J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. **N Engl J Med**, v.343, n.6, p.441-442, 2000.

CASTILHO, S. D.; SAITO, M. I.; BARROS FILHO, A. A. Crescimento pós-menarca em uma coorte de meninas brasileiras. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.49, n.6, p.971-977, 2005.

CAVARZERE, P.; CASTANET, M.; POLAK, M.; RAUX-DEMAY, M. C.; CABROL, S.; CAREL, J. C.; LÉGER, J.; CZERNICHOW, P. Clinical description of infants with congenital hypothyroidism and iodide organification defects. **Horm Res**, Basel, v.70, n.4, p.240-248, 2008.

CERBONE, M.; BRAVACCIO, C.; CAPALBO, D.; POLIZZI, M.; WASNIEWSKA, M.; CIOFFI, D.; IMPRODA, N.; VALENZISE, M.; BRUZZESE, D.; DE LUCA, F.; SALERNO, M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, v.164, n.4, p.591-597, 2011.

COLLI, A. S. **Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros**. São Paulo: Editora Brasileira de Ciências, 1988. v.6: Maturação Sexual.

COLLU, R.; TANG, J.; CASTAGNÉ, J.; LAGACÉ, G.; MASSON, N.; HUOT, C.; DEAL, C.; DELVIN, E.; FACCENDA, E.; EIDNE, K. A.; VAN VLIET, G. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.5, p.1561-1565, 1997.

DELANGE, F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. **Horm Res**, v.48, n.2, p.51-61, 1997.

DELANGE, F.; CAMUS, M.; WINKLER, M.; DODION, J.; ERMANS, A. M. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, London, v.52, n.2, p.89-96, 1977.

DELVECCHIO, M.; SALERNO, M.; ACQUAFREDDA, A.; ZECCHINO, C.; FICO, F.; MANCA, F.; FAIENZA, M. F.; CAVALLO, L. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. **Clin Endocrinol**, v.65, n.5, p.693-697, 2006.

DERKSEN-LUBSEN, G.; VERKERK, P. H. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. **Pediatr Res**, v.39, n.3, p.561-566, 1996.

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

DIMITROPOULOS, A.; MOLINARI, L.; ETTER, K.; TORRESANI, T.; LANG-MURITANO, M.; JENNI, O. G.; LARGO, R. H.; LATAL, B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. **Pediatr Res**, v.65, n.2, p.242-248, 2009.

DUBUIS, J. M.; GLORIEUX, J.; RICHER, F.; DEAL, C. L.; DUSSAULT, J. H.; VAN VLIET, G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the development gap with early high dose levothyroxine treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.81, n.1, p.222-227, 1996.

EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. **Horm Res**, v.52, n.1, p.49-52, 1999.

FISHER, D. A.; GRUETERS, A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: SPERLING, M. A. **Pediatric Endocrinology**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2008. p.198-226.

FRIESEMA, E. C.; JANSEN, J.; HEUER, H.; TRAJOKOVIC, M.; BAUER, K.; VISSER, T. J. Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high t3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. **Nature Clin Pract Endocrinol Metab**, v.2, n.9, p.512-526, 2006.

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL. Disponível em: <<http://www.fepe.org.br>>. Acesso em: 10 maio 2011.

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL. Disponível em: <<http://www.fepe.org.br>>. Acesso em: 19 fevereiro 2014.

GIBERT AGULLÓ, A.; VICENS-CALVET, E.; CARRASCOSA LEZCANO, A.; BARGADÁ ESTEVE, M.; POTAU VILALTA, N. Growth and maturation in the patients with congenital hypothyroidism detected by the neonatal screening program in Catalonia, Spain (1986-1997). **Med Clin (Barc)**, v.134, n.7, p.287-295, 2010.

GRANT, D. B. Growth in early treated congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, London, v.70, n.6, p.464-468, 1994.



GRANT, D. B.; SMITH, I.; FUGGLE, P. W.; TOKAR, S.; CHAPPLE, J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. **Arch Dis Child**, London, v.67, n.1, p.87-90, 1992.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiografic atlas of skeletal developmental of the hand and wrist**. 2.ed. Stanford: StanfordUniversity Press, 1959. 256p.

GROSSE, S. D.; VAN VLIET, G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? **Arch Dis Child**, v.96, n.4, p.374-379, 2011.

GRÜTERS, A.; JENNER, A.; KRUDE, H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, London, v.16, n.2, p.69-382, 2002.

HARRIS, K. B.; PASS, K. A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in United States. **Mol Genet Metab**, v.91, n.3, p.268-277, 2007.

HEYERDAHL, S.; KASE, B. F.; LIE, S. O. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. **J Pediatr**, St. Louis, v.118, n.6, p.850-857, 1991.

HUANG, S. A.; TU, H. M.; HARNEY, J. W.; VENIHAKI, M.; BUTTE, A. J.; KOZAKEWICH, H. P.; FISHMAN, S. L.; LARSEN, P. R. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. **N Engl J Med**, v.343, n.3, p.185-189, 2000.

KEMPERS, M. J.; VAN DER SLUIJS VEER, L.; NIJHUIS-VAN DER SANDEN, M. W.; KOOISTRA, L.; WIEDIJK, B. M.; FABER, I.; LAST, B. F.; DE VILDER, J. J.; GROOTENHUIS, M. A.; VULSMA, T. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.2, p.418-424, 2006.

KOPP, P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. **Rev Endocr Metab Disord**, v.1, n.1-2, p.109-121, 2000.

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

LaFRANCHI, S. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.96, n.10, p.2959-2967, 2011.

LÉGER, J.; ECOSSE, E.; ROUSSEY, M.; LANOË, J. L.; LARROQUE, B.; THE FRENCH CONGENITAL HYPOTHYROIDISM GROUP. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.96, n.6, p.1771-1782, 2011.

MEDEIROS-NETO, G.; HERODOTOU, D. T.; RAJAN, S.; KOMMAREDDI, S.; DE LACERDA, L.; SANDRINI, R.; BOGUSZEWSKI, M. C.; HOLLENBERG, A. N.; RADOVICK, S.; WONDISFORD, F. E. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. **J Clin Invest**, v.97, n.5, p.1250-1256, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 28 mar. 2011.

MORENO, J. C.; BIKKER, H.; KEMPERS, M. J.; VAN TROTSEMBURG, A. S.; BAAS, F.; de VJLDER, J. J.; VULSMA, T.; RIS-STALPERS, C. Inactivating mutations in the gene of thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. **N Engl J Med**, v.347, n.2, p.95-102, 2002.

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

NESI-FRANÇA, S. **Avaliação antropométrica de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**. 166f. Tese (Doutorado) - Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

NESI-FRANÇA, S.; PEREIRA, R. M.; LARA, F.; PELAEZ, J. M.; MORIZAKI, T. M. Y.; DITZEL, E. C. Triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no estado do Paraná: avaliação de 601 casos detectados em 14 anos. **Rev Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.15, n.2, supl. 1, p.83, 2005.

OLATEJU, T. O.; VANDERPUMP, M. P. Thyroid hormone resistance. **Ann Clin Biochem**, v.43, Pt6, p.431-440, 2006.

ORBECK, B.; SUNDER, K.; KASE, B. F.; HEYERDAHL, S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. **Pediatrics**, v.112, n.4, p.923-930, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Incorporação da curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN**. Disponível em: <[http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/curvas\\_oms\\_2006\\_2007.pdf](http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf)>. Acesso em: 24 ago. 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Anthro for Personal Computers Manual**: Software for assessing growth and development of the world's children. Disponível em: <[http://www.who.int/childgrowth/software/who\\_anthro\\_pc.pdf](http://www.who.int/childgrowth/software/who_anthro_pc.pdf)>. Acesso em: 03 out. 2011.

PAVAN-SENN, C. C.; NESI-FRANÇA, S.; PELAEZ, J.; PEREIRA, R. M.; BOGUSZEWSKI, M. C.; SANDRINI NETO, R.; LACERDA FILHO, L. D. Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy--two cases report and review of literature. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.1, p.126-130, 2008.

PELAEZ, J. M. **Avaliação neuropsicológica de crianças com hipotireoidismo congênito**. 75 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) - Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

PERSANI, L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. **J Clin Endocrinol Metab**, v.97, n.9, p.3068-3078, 2012.

PERSANI, L.; CALEBIRO, D.; CORDELLA, D.; WEBER, G.; GELMINI, G.; LIBRI, D.; DE FILIPPIS, T.; BONOMI, M. Genomics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. **Mol Cell Endocrinol**, v.322, n.1-2, p.72-82, 2010.

RAMOS, H. E.; NESI-FRANÇA, S.; BOLDARINE, V. T.; PEREIRA, R. M.; CHIAMOLERA, M. I.; CAMACHO, C. P.; GRAF, H.; DE LACERDA, L. CARVALHO, G. A.; MACIEL, R. M. B. Clinical and molecular analysis of thyroid hypoplasia: a population-based approach in southern Brazil. **Thyroid**, v.19, n.1, p.61-68, 2009.

RASTOGI, M. V.; LaFRANCHI, S. H. Congenital hypothyroidism. **Orphanet J Rare Dis**, v.5, p.17, 2010.

ROJAS-RAMOS, J. C. R.; DE LACERDA, F.; CARDOSO-DEMARTINI, A. A.; SILVEIRA, R. B.; MARQUES-PEREIRA, R.; SANDRINI, R.; NESI-FRANÇA, S. Características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito devido à disormonogênese no sul do Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.56, n.3, p.201-208, 2012.

ROSENFELD, R. L.; COOKE, D. W.; RADOVICK, S. Puberty and its disorders in the female. In: SPERLING, M. A. **Pediatric Endocrinology**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2008. p.530-609.

ROVET, J.; EHRLICH, R. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.126, n.3, p.380-386, 1995.

ROVET, J.; EHRLICH, R.; SORBARA, D. L. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. **J Pediatr**, St. Louis, v.114, n.1, p.63-68, 1989.

SALERNO, M.; MICILLO, M.; DI MAIO, S.; CAPALBO, D.; FERRI, P.; LETTIERO, T.; TENORE, A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.145, n.4, p.377-383, 2001.

SALERNO, M.; MILITERNI, R.; DI MAIO, S.; BRAVACCIO, C.; GASPARINI, N.; TENORE, A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**, v.141, n.2, p.105-110, 1999.

SATO, H.; NAKAMURA, N.; HARADA, S.; KAKEE, N.; SASAKI, N. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. **Pediatr Int**, v.51, n.1, p.126-131, 2009.

SATO, H.; SASAKI, N.; AOKI, K.; KURODA, Y.; KATO, T. Growth of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Japan. **Pediatr Int**, v.49, n.4, p.443-446, 2007.

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE CURITIBA. Disponível em: <<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/images/vigilancia/arquivos/epidemiologica/inidicador/BOLETIM%20SISVAN%202011.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2012.

SELVA, K. A.; MANDEL, S. H.; RIEN, L.; SESSER, D.; MIYAHIRA, R.; SKEELS, M.; NELSON, J. C.; LaFRANCHI, S. H. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, v.141, n.6, p.786-792, 2002.

SILVEIRA, R. B.; MARQUES-PEREIRA, R.; LARA, F.; HERTZ, M. T.; SANDRINI, R.; DE LACERDA, L.; NESI-FRANÇA, S. Dados preliminares de puberdade e estatura final de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE LATINO AMERICANA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, 21., 2010, Costa do Sauipe. **Anais...** Costa do Sauipe, 2010. p.127.

SILVENTOINEN, K. Determinants of variation in adult body height. **Biosoc Sci**, v.35, n.2, p.263-285, 2003.

SIMONEAU-ROY, J.; MARTI, S.; DEAL, C.; HUOT, C.; ROBAEY, P.; VAN VLIET, G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated with early high-dose levothyroxine. **J Pediatr**, St.Louis, v.144, n.6, p.748-753, 2004.

SIMPSON, T.; RAPAPORT, R. Update on some aspects of neonatal thyroid disease. **J Clin Res Ped Endo**, v.2, n.3, p.95-99, 2010.

SOLIMAN, A. T.; AZZAM, S.; ELAWWA, A.; SALEEM, W.; SABB, A. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a control study. **Indian J Endocrinol Metab**, v.16, n.4, p.565-568, 2012.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, and stages of puberty. **Arch Dis Child**, London, v.51, n.3, p.170-179, 1976.

TILLOTSON, S. L.; FUGGLE, P. W.; SMITH, I.; ADES, A. E.; GRANT, D. B. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. **Br Med J**, London, v.309, n.6952, p.440-445, 1994.

VAN DER SLUIJS VEER, L.; KEMPERS, M. J.; LAST, B. F.; VULSMA, T.; GROOTENHUIS, M. A. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, n.7, p.2654-2661, 2008.

van TIJN, D. A.; de VIJLDER, J. J.; VERBEETEN JR., B.; VERKERK, P. H.; VULSMA, T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.6, p.3350-3359, 2005.

VAN VLIET, G. Genetics and Epigenetics of Congenital Hypothyroidism. In: WONDISFORD, F.E.; RADOVICK, S. **Clinical management of Thyroid disease**. Saunders Elsevier, p. 114, 2009.

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

VAN VLIET, G.; GROSSE, S. D. The continuing health burden of congenital hypothyroidism in the era of neonatal screening. **J Clin Endocrinol Metab**, v.96, n.6, p.1671-1673, 2011.

VARGAS, P. R. Do diagnóstico ao tratamento e manutenção: problemas e soluções. In: MEDEIROS-NETO, G.; KNOBEL, M. **Hipotireoidismo congênito no Brasil: desafios à busca de soluções**. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2008a. p.11-17.

VARGAS, P. R. Exposição de centros de referências regionais – Região Sul. In: MEDEIROS-NETO, G.; KNOBEL, M. **Hipotireoidismo congênito no Brasil: desafios à busca de soluções**. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2008b. p.107-109.

VULSMA, T.; GONS, M. H.; DE VIJLDER, J. J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. **N Engl J Med**, v.321, n.1, p.13-16, 1989.

WANG, L.; SHAO, Y. Y.; BALLOCK, R. T. Thyroid hormone-mediated growth and differentiation of growth plate chondrocytes involves IGF-1 modulation of beta-catenin signaling. **J Bone Miner Res**, v.25, n.5, p.1138-1146, 2010.

WASNIEWSKA, M.; SALERNO, M.; CASSIO, A.; CORRIAS, A.; AVERSA, T.; ZIRILLI, G.; CAPALBO, D.; BAL, M.; MUSSA, A.; DE LUCA, F. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. **European Journal of Endocrinology**, v.160, p.417-421, 2009.

WEXLER, J. A.; SHARRETS, J. Thyroid and bone. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v.36, n.3, p.673-705, 2007.

WONG, S. C.; NG, S. M.; DIDI, M. Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.61, n.4, p.441-446, 2004.

YAMADA, M.; MORI, M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. **Nat Clin Pract Endocrinol Meab**, v.4, n.12, p.683-694, 2008.

ZAMPRONI, I.; GRASBERGER, H.; CORTINOVIS, F.; VIGONE, M. C.; CHIUMELLO, G.; MORA, S.; ONIGATA, K.; FUGAZZOLA, L.; REFETTOFF, S.; PERSANI, L.; WEBER, G. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.93, n.2, p.605-610, 2008.

ZEITLER, P.; SOLBERG, P.; PHARMACY AND THERAPEUTICS COMMITTEE OF THE LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Food and levothyroxine administration in infants and children. **J Pediatr**, v.157, n.1, p.13.e1-14.e1, 2010.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA- UFPR**  
**ROTINA DE ATENDIMENTO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**

**PRIMEIRA CONSULTA**

1. Preencher protocolo de 1.<sup>a</sup> consulta
2. Iniciar tratamento - levotiroxina 10-15mcg/kg/dia
3. Orientação aos pais
4. Registrar na planilha de pacientes de hipotireoidismo congênito
5. Colher exames laboratoriais – T4 total, T4 livre, TSH, TG e ATTG da criança; DNA da criança e dos pais; guardar 1ml de soro da mãe e da criança para TRAb.
6. Solicitar dosagem de T4 total, T4 livre e TSH da mãe
7. Solicitar ecocardiografia da criança (2009)
8. Enviar carta para Prefeitura e ao pediatra da cidade de origem
9. Termo de consentimento para coleta de sangue para DNA

**RETORNOS**

- 1.º) 30 dias após início do tratamento
  - Avaliação clínica (ver regressão de sinais clínicos)
  - Colher T4 total, T4 livre e TSH
  - Conduta:
    - 1) Exames iniciais confirmatórios (TSH > 5uU/ml ou T4 < 6ug/dl) - manter tratamento
    - 2) Exames iniciais normais sem manifestações clínicas de hipotireoidismo: suspender medicação e repetir T4 e TSH em 30 dias
      - Se normais – hipotireoidismo transitório ⇒ avaliação da mãe e da criança (colher TRAb da mãe, investigar uso de medicação, prematuridade, excesso de iodo), alta somente após 2 exames normais, com intervalo mínimo de 30 dias
      - Se alterados ⇒ reiniciar o tratamento com levotiroxina

**RETORNOS SUBSEQUENTES**

- Mensais até 6 meses de idade
- 2/2 meses até 1 ano
- 3/3 meses até 2 anos



- 6/6 meses após 2 anos ou intervalo menor se necessário

Diminuir intervalo (2-3 meses) se o paciente fizer uso irregular da medicação ou falta frequentes às consultas, no caso de **ajuste da dose de LT4** ou quaisquer intercorrências.

1. Avaliação Clínica, Peso, Estatura, PC
2. Adequação da dose: parâmetros clínicos, T4 e TSH a cada 1 ou 2 consultas com o objetivo de manter T4 sérico entre 10-16ug/dl, T4 livre entre 1,4-2,0 ng/dl e TSH < 5mU/L até 2 anos.
3. Agendar retorno no livro específico e na lista de pacientes situada na capa do livro para controle de presença
4. AVALIAÇÃO DE DPM:
  - DENVER até 1a
  - Psicometria: Teste CAT/CLAMS com 1a, 2a, 3a, WIPPSI R com 5a e WISC-III com 7a e 9a
5. AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA:
  - a) **Cintilografia de tireoide:** Após 2 a 6m a 3 anos de idade - suspender medicação 30 dias e pedir cintilografia de tireoide (orientar para só suspender a medicação após marcar a data da cintilografia).  
**Na data da cintilografia comparecer na UEP, mesmo que não tenha consulta marcada**, para avaliação clínica (sinais e sintomas de hipotireoidismo e presença de bócio) e coleta de exames (T4 total e T4 livre, TSH, TG e ATTG). Reiniciar a medicação até resultados dos exames.
  - b) **Ecografia de tireoide:** nos pacientes com diagnóstico cintilográfico de agenesia ou sugestivo de disormonogênese
  - c) **Teste do perclorato:** indicado nos casos de tireoide tóxica e hipercaptante na cintilografia. Após a administração de iodo radioativo marcado, administra-se perclorato e verifica-se a captação de iodeto 2 horas após.
  - d) **Índice de iodo saliva/plasma:** indicada para pacientes com glândula tireoide tóxica, normal ou aumentada, com ausência de captação de iodo na cintilografia. Administra-se, por via oral, 500 µCi de <sup>131</sup>I. Uma hora após, colhe-se saliva por um período de 5-10 min e uma amostra de sangue para medir a radioatividade em volumes iguais de fluido.

Dosagem de tireoglobulina: indetectável nos casos de agenesia de tireoide; baixo nos defeitos da síntese de tireoglobulina e aumentado nos demais defeitos de síntese.

## ÍNDICE DE IODO SALIVA/PLASMA

Indicação: pacientes com glândula tireoide tópica, normal ou aumentada, com ausência de captação de iodo na cintilografia

Coleta de sangue e saliva basal e após administração VO de 500uCi de  $^{131}\text{I}$

1 hora após colher saliva por um período de 5-10 min e colher amostra de sangue para medir a radioatividade em volumes iguais de fluido.

Índice saliva/plasma normal: 25-140

Índice <20 mostra que a incapacidade da glândula tireoide em concentrar o iodeto está também presente na glândula salivar, que normalmente também expressa a função NIS-dependente

Marcar no Cedimen/Cermen/HNSG das 7:30-11:30 (33358181). Ligar 1 semana antes.

Exame realizado em jejum, não precisa suspender a medicação

Dúvidas: Dr. Luiz Carlos – 99764962

## TESTE DO PERCLORATO

Indicação: pacientes com captação de radioiodo elevada

Administração VO de uCi de  $^{131}\text{I}$

Administração de 500mg de  $\text{KClO}_4$  (ou 10mg/kg de perclorato de potássio via oral)

Medir a captação de  $^{131}\text{I}$  2 horas após

Perclorato inibe NIS e elimina o gradiente de iodo. Mecanismo de competição do perclorato com iodo. O perclorato elimina o iodo nas 1-2h seguintes

Interpretação:

Normal: mais de 90% do Iodo permanece na tireoide

Teste positivo: saída de mais de 10% de iodo 2 horas após da administração de  $\text{KClO}_4$

Defeito parcial (DPOI): eliminação de iodeto entre 10 e 90%)

Defeito total (DTOI): eliminação de mais de 90% de iodeto (BAKKER *et al.*, 2000)

Causas de teste positivo:

Defeito de organificação

Defeito de peroxidase tireoidiana

Síndrome de Pendred (Defeito na Pendrina)

Defeito da tireoglobulina

Defeito THOX2

Drogas que inibem a organificação: altas doses de iodo, drogas anti-tireoidianas

Parâmetros Normais de Função Tireoidiana Conforme a Idade

Idade	TSH (mUI/L)	T <sub>4</sub> total (mcg/dL)	T <sub>4</sub> livre (ng/dL)
1 a 3 dias	< 10	11 – 21,5	2,6 – 4,9
1 a 6 semanas	1,7 – 9,1	6,5 – 16,3	0,9 – 2,2
1 a 12 meses	0,4 – 4,5	5,9 – 16,3	0,8 – 2,6

FONTE: Adaptado de Fisher (1990) e Fisher, Gruters (2008)

Parâmetros normais de função tireoidiana de 2 até 6 semanas de idade

Parâmetro tireoidiano	Varição normal
T <sub>4</sub>	6,5-16,3µg/dL (84-210nmol/L)
T <sub>3</sub>	100-300ng/dL (1,5-4,6nmol/L)
T <sub>4</sub> Livre	0,9-2,2ng/dL (12-28pmol/L)
TSH	1,9-9,1mU/L (1,9-9,1µU/mL)
TBG	1,0-4,5mg/dL (160-750nmol/L)
TG	10-250ng/mL (15-375pmol/L)

FONTE: Fisher (1996, p.63) e Fisher e Gruters (2008)

Faixa de referência para concentrações de T<sub>4</sub> livre e TSH em RN prematuros e a termo durante a primeira semana de vida

Idade Gestacional (semanas)	Peso (gramas)	T <sub>4</sub> livre (ng/dL) [média]	TSH (mU/L)
RN prematuros			
25 – 27	772 ± 233	0,6 – 2,2 [1,4]	
28 – 30	1.260 ± 238	0,6 – 3,4 [2,0]	
31 – 33	1.786 ± 255	1,0 – 3,8 [2,4]	0,8 - 12
34 – 36	2.125 ± 376	1,2 – 4,4 [2,8]	
RN termo			
37 – 42	> 2.500	2,0 – 5,3 [3,8]	1,7 – 9,1

FONTE: Fisher (1998) (42), Adams (1995) (50) e Clark (2001) (57)

### VALORES DE REFERÊNCIA DO LABORATÓRIO DO HC

T<sub>3</sub>: 45 - 137 ng/dL

T<sub>4</sub>: 6 - 12µg/dL

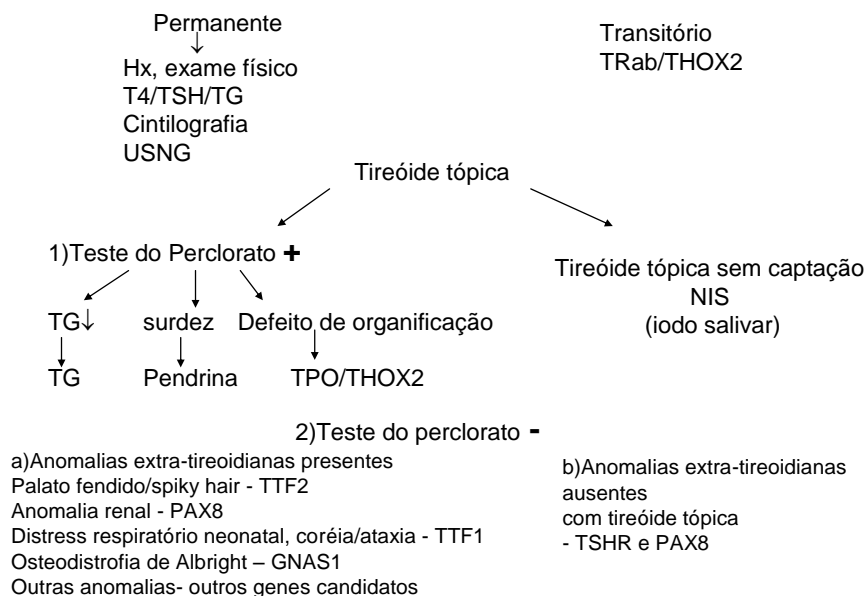
T<sub>4</sub> livre: 0,71 - 1,85ng/dL

TSH: 0,49 - 4,67mU/L

## Diagnóstico diferencial das disormonogêneses

Defeito	Glândula	TSH	T4	T3	Tg	Captação - Cintilografia	I salivar
TSHr	NI ou ↓	↑	NI / ↓	NI / ↓	↑/↓/ni	↓	NI
NIS	NI ou ↑	↑	↓	↓	↑	↓ ou ausente	↓ ou ausente
Pendrina	NI ou ↑	↑	NI / ↓	NI / ↓	↑	NI ou ↑ / Teste perclorato +	NI
THOX	NI ou ↑	↑	NI / ↓	↑	↑	NI ou ↑ / Teste perclorato +	NI
Tg	NI ou ↑	↑	↓	↓	NI ou ↓ ou ↑	↑	NI
Dealogenase	NI ou ↑	↑	↓	↓	↑	NI ou ↑ / Teste perclorato -	NI
Tireoperoxidase	NI ou ↑	↑	NI / ↓	NI / ↓	↑	NI ou ↑ / Teste perclorato +	NI

## ALGORITMO PARA INVESTIGAÇÃO DA BASE GENÉTICA DO HC



*NKX2.5* – gene envolvido na embriogênese cardíaca – mutações = associação entre disgenesia tireoideana e malformações cardíacas congênicas

**Recomendações para a triagem neonatal em prematuros**

Os RNPT portadores de hipotireoidismo congênito podem apresentar resultados falso-negativos nos testes de triagem neonatal devido à elevação menor e tardia do TSH. Não há consenso na literatura sobre o momento ideal de coleta dos testes de triagem nestas crianças. De um modo geral, recomenda-se a coleta da amostra até 7 dias de vida e muitos autores preconizam um segundo teste de triagem após 2-6 semanas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.

Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology*. 2002;143(6):2019-24.

Krude H, Biebermann, Schnabel D, Ambrugger P, Grüters A. Molecular pathogenesis of Neonatal Hypothyroidism. *Horm Res*. 2000;53 (suppl 1):12-18.

Harden, RM *et al*. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1968;28:117-120.

Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(4):501-10.

Park SM; Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005;42(5):379-89.

Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai G, Carré A, Castanet M. Molecular Mechanisms of Thyroid Dysgenesis. *Horm Res*. 2004;62 (suppl 3):14-21.

Ramos HE, Nesi-França S, Boldarine VT, Pereira RM, Chiamolera MI, Camacho CP, Graf H, deLacerda L, Carvalho GA, Maciel RMB. Clinical and Molecular Analysis of Thyroid Hypoplasia: a population-based Approach in Southern Brazil. *Thyroid*. 2009;19:61-8.

Tonacchera, M *et al*. *Clin Endocrinol*. 2003;59-500-506.

Tylek-Lemańska D, Kumorowicz-Kopiec M, Działkowiak H, Rybakowa M, Słusznik A, Juroszek M, Starzyk J. TSH levels in newborn with low and very low birth weight vs rescreening for congenital hypothyroidism. *Przegl Lek*. 2002;59(S1):114-6.

Vono-Toniolo J, KOPP P. Thyroglobulin gene mutations and other genetic defects associated with congenital hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):70-82.

**ANEXO 2**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO DO COMITÊ DE ÉTICA**



Curitiba, 17 de fevereiro de 2011.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Rodrigo Bruel da Silveira**  
Neste

Prezado Pesquisador:

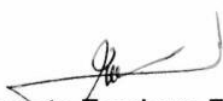
Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "AVALIAÇÃO DA PUBERDADE E ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO DIAGNOSTICADO POR TRIAGEM NEONATAL", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 25 de janeiro de 2011. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0341.0.031.208-10**  
**Registro CEP: 2398.005/2011-01**

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: 17 de agosto de 2011.

Atenciosamente,

  
**Renato Tambara Filho**

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

---

## PUBLICAÇÕES

SILVEIRA, R. B.; MARQUES-PEREIRA, R.; LARA, F.; HERTZ, M. T.; SANDRINI, R.; DE LACERDA, L.; NESI-FRANÇA, S. Dados preliminares de puberdade e estatura final de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE LATINO AMERICANA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, 21, 2010, Costa do Sauípe. **Anais...** Costa do Sauípe, 2010. p.127.

ROJAS-RAMOS, J. C. R.; DE LACERDA, F.; CARDOSO-DEMARTINI, A. A.; SILVEIRA, R. B.; MARQUES-PEREIRA, R.; SANDRINI, R.; NESI-FRANÇA, S. Características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito devido à disormonogênese no sul do Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.56, n.3, p.201-208, 2012.

NESI-FRANÇA, S.; SILVEIRA, R.B.; SENN, C.P.; CARDOSO-DEMARTINI, A. A.; CARVALHO, J. A. R.; MARQUES-PEREIRA, R.; DE LACERDA, L. Puberty and final height of girls with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in South Brazil. In: THE ENDOCRINE SOCIETY'S 95<sup>TH</sup> ANNUAL MEETING & EXPO, 2013, San Francisco. **Anais...** San Francisco, 2013. p. 210.