

SUZANA NESI FRANÇA

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO
CONGÊNITO DIAGNOSTICADO POR TRIAGEM NEONATAL**

**Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor, pelo Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e
do Adolescente, Departamento de Pediatria,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

CURITIBA

2006

*Ao meu pai, Hercilio, que já não pode compreender estas palavras,
mas que fez da educação das filhas a razão da sua existência.
À minha mãe, Otilia, por me dar a vida, me ensinar a ser
mãe e o valor das pequenas coisas.
Juntos, ensinaram-me a amar incondicionalmente.
A confiança em mim depositada perpetuarei como base do meu trabalho.
Ao Edgard, que partilha comigo todas as dificuldades e com certeza muitas alegrias.
Ao André e ao Guilherme, presentes de Deus para nós e esperança de um mundo melhor.*

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho só se tornou possível devido à colaboração de inúmeras pessoas. Nomear todas seria impossível. No entanto, gostaria de agradecer àquelas que estiveram mais diretamente vinculadas à realização deste estudo:

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, orientador desta tese, e idealizador do estudo em 1999. Pelo exemplo de vida dedicada à Medicina e ao ensino com humildade e humanidade, por não ter medo de ensinar os tesouros adquiridos durante a sua vivência na Endocrinologia. Agradeço pela orientação que recebi, neste e em muitos momentos da vida profissional, pelas importantes sugestões para este trabalho, pelas horas dispendidas com sua sabedoria, tranqüilidade e entusiasmo, estimulando e encorajando cada etapa do estudo.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelos ensinamentos que me permitiram realizar este trabalho, desde a orientação na minha dissertação de Mestrado, que me deu subsídios para este estudo. Por ensinar com prazer e dedicação a arte da Medicina.

Ao Professor Ehrenfried O. Wittig, pelo trabalho incansável na Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional na implantação e no aperfeiçoamento do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Paraná. Agradeço a confiança em mim depositada nestes anos e o exemplo de vida e dedicação.

À Assistente Social e grande amiga Francisca de Lara, que me acompanha neste caminho há 13 anos, pelo lindo trabalho na orientação das famílias, não nos deixando desistir e sempre procurando o “lado bom” do ser humano, mesmo quando parece que os pais já desistiram de seus filhos. À futura Assistente Social Graziela, pela ajuda em manter a busca ativa dos pacientes.

À Professora Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, Vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo enorme trabalho na realização da análise estatística, por seus ensinamentos, suas sugestões na qualificação da tese e, principalmente, por sua enorme paciência.

À Professora Dr.^a Margaret Cristina da Silva Boguszewski, por suas valiosas sugestões durante o estudo e na qualificação da tese.

Aos alunos (hoje médicos residentes de Pediatria) Teresa M. Y. Morizaki e Eduardo C. Ditzel, e à Dr.^a Adriane André Cardoso, pela ajuda na revisão de prontuários e na digitação dos dados.

A Dr.^a Carla Cláudia Pavan Senn, pelo estudo piloto muito bem feito, que foi a semente deste trabalho.

À Professora (em breve Doutora) Rosana Marques Pereira, pela amizade e companheirismo no trabalho e por dividir comigo os momentos de angústia e dificuldades.

À psicóloga e amiga Julita Maria Pelaez, pelo trabalho sério e dedicado junto aos pacientes com hipotireoidismo congênito, e por fazer muito mais do que avaliação psicométrica.

Ao Professor Rubens Cat, Chefe do Departamento de Pediatria e aos demais Professores do Departamento de Pediatria, pela contribuição na formação profissional.

Ao Professor Dr. Izrail Cat, pelo exemplo de amor à Pediatria e por despertar em mim o interesse pela pesquisa.

À Dr.^a Mousseline T. Domingues, e a todos os funcionários do Centro de Pesquisas da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional, pelo trabalho primoroso que desenvolvem.

Às secretárias da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Vera, Anita, Marília, Marli e em especial à Neusa, pela dedicação e alegre convívio, pelos muitos favores com prontuários, resultados de exames, marcações de consultas.

À equipe de enfermagem da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Dirce, Lourdes, Mariângela e Terezinha, pelo auxílio na coleta de sangue e pelo carinho aos pacientes.

Aos Residentes e Especializandos da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, por atender com carinho os pacientes do Ambulatório de Hipotireoidismo Congênito (apesar de todo o trabalho burocrático que envolve), pela imensa contribuição na realização deste estudo e pelo agradável convívio. Desculpem pela ausência dos últimos meses!!!

Às colegas da pós-graduação: Adriana, Ana Vlândia, Julienne, Keiko, Maria Cláudia, Mariana e Roberta, pela ajuda no ambulatório. À Regina, companheira das angústias do doutorado.

À psicóloga Jandyra Kondera Mengarelli, pelo apoio e amizade.

Às secretárias e funcionários do Departamento de Pediatria, em especial à Clara Lara, pela cordialidade e dedicação.

Ao Dr. Nilton Willrich, da Secretaria Municipal de Saúde, pela sua ajuda no trabalho com o Epi Info no cálculo dos escores Z.

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

À Léia Rachel Castellar, pela editoração do trabalho.

Às crianças e suas famílias.

*De tudo ficam três coisas:
A certeza de que estamos sempre começando,
A certeza de que é preciso continuar e
A certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminarmos.
Fazer da interrupção um novo caminho,
Da queda um passo de dança,
Do medo uma escada,
Do sonho uma ponte,
Da procura um encontro.*

(Fernando Sabino)

SUMÁRIO

| | |
|---|-------|
| LISTA DE TABELAS | xi |
| LISTA DE TABELAS ANEXAS | xii |
| LISTA DE GRÁFICOS | xiii |
| LISTA DE GRÁFICOS ANEXOS | xvii |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | xviii |
| RESUMO | xx |
| ABSTRACT | xxi |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 OBJETIVOS | 3 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 4 |
| 2.1 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO | 4 |
| 2.1.1 Etiologia | 4 |
| 2.1.2 Manifestações Clínicas | 7 |
| 2.1.3 Triagem Neonatal | 8 |
| 2.1.3.1 Histórico da triagem neonatal | 8 |
| 2.1.3.2 Triagem neonatal no Brasil | 10 |
| 2.1.3.3 Programa de triagem neonatal do Estado do Paraná | 11 |
| 2.1.4 Investigação de Crianças com Teste de Triagem Neonatal Anormal | 12 |
| 2.1.5 Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com HC | 15 |
| 2.2 CRESCIMENTO NA INFÂNCIA | 16 |
| 2.2.1 Crescimento Normal | 16 |
| 2.2.2 Gráficos de Crescimento | 21 |
| 2.2.2.1 Gráficos do NCHS/1977 e CDC/2000 | 22 |
| 2.3 CRESCIMENTO NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO | 24 |
| 2.3.1 Hormônios Tireoidianos e Metabolismo Ósseo | 24 |
| 2.3.2 Crescimento de Crianças com HC Diagnosticado Tardamente | 26 |
| 2.3.3 Crescimento de Crianças com HC Diagnosticado por Triagem Neonatal | 27 |
| 2.3.4 Alterações do Peso e IMC no HC | 29 |
| 2.3.5 Alterações do Perímetro Cefálico no HC | 29 |

| | |
|--|----|
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 31 |
| 3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO | 31 |
| 3.1.1 Critérios de Exclusão..... | 31 |
| 3.2 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO | 32 |
| 3.2.1 Metodologia da Triagem Neonatal..... | 32 |
| 3.2.2 Seguimento dos Pacientes com HC | 32 |
| 3.2.3 Avaliação Antropométrica..... | 34 |
| 3.2.4 Avaliação Laboratorial | 34 |
| 3.2.5 Coleta de Dados | 35 |
| 3.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO | 36 |
| 4 RESULTADOS | 38 |
| 4.1 DESCRIÇÃO GERAL..... | 38 |
| 4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS | 39 |
| 4.3 DADOS LABORATORIAIS INICIAIS E DURANTE O TRATAMENTO | 39 |
| 4.4 ETIOLOGIA DO HC | 43 |
| 4.4.1 Parâmetros Laboratoriais de Acordo com a Etiologia | 43 |
| 4.5 TRATAMENTO..... | 44 |
| 4.6 DADOS SOBRE PUBERDADE..... | 45 |
| 4.7 COMPARAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA..... | 46 |
| 4.8 OUTROS DADOS | 47 |
| 4.9 COMPARAÇÕES ENTRE RENDA FAMILIAR, ESCOLARIDADE DOS PAIS, CONTROLE LABORATORIAL E ANEMIA..... | 47 |
| 4.10 ESTATURA DOS PAIS | 49 |
| 4.11 DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO E NA PRIMEIRA CONSULTA | 51 |
| 4.12 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO | 52 |
| 4.13 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA ESTATURA | 58 |
| 4.14 COMPARAÇÕES ENTRE O ESCORE Z DE ESTATURA DOS PACIENTES E DOS PAIS | 64 |
| 4.15 ANÁLISE DOS ESCORES Z DE PESO E ESTATURA DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, DOSE DE fT_4 , NÍVEL DE T_4 INICIAL, | |

| | |
|--|-----------|
| CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, CONTROLE LABORATORIAL, ANEMIA E ETIOLOGIA DO HC | 68 |
| 4.15.1 Análise dos Escores Z de Peso e Estatura de acordo com a Idade de Início do Tratamento e Dose de l -T ₄ | 68 |
| 4.15.2 Análise dos Escores Z de Peso e Estatura de acordo com o Nível de T ₄ Inicial | 71 |
| 4.15.3 Análise do Escore Z de Peso e Estatura de acordo com a Renda Familiar e a Escolaridade Materna..... | 73 |
| 4.15.4 Análise dos Escores Z do Peso e Estatura de acordo com o Controle Laboratorial e Presença de Anemia | 77 |
| 4.15.5 Análise do Escore Z de Peso e Estatura de acordo com a Etiologia do HC | 81 |
| 4.16 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO IMC..... | 83 |
| 4.17 ANÁLISE DO IMC DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, T ₄ INICIAL, RENDA FAMILIAR, ESCOLARIDADE MATERNA, CONTROLE LABORATORIAL, ANEMIA E ETIOLOGIA DO HC..... | 86 |
| 4.18 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PC | 89 |
| 4.19 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PC DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, T ₄ INICIAL, RENDA FAMILIAR, ESCOLARIDADE MATERNA, CONTROLE LABORATORIAL, PRESENÇA DE ANEMIA E ETIOLOGIA DO HC..... | 91 |
| 4.20 ANÁLISE MULTIVARIADA..... | 93 |
| 4.20.1 Escore Z do Peso aos 2 Anos e aos 8 Anos | 93 |
| 4.20.2 Escore Z da Estatura aos 2 Anos e aos 8 Anos | 95 |
| 4.20.3 Escore Z do IMC aos 2 Anos e aos 8 Anos..... | 97 |
| 5 DISCUSSÃO | 99 |
| 5.1 DESCRIÇÃO GERAL..... | 99 |
| 5.2 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS | 99 |
| 5.3 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS E TRATAMENTO..... | 100 |
| 5.4 ETIOLOGIA DO HC | 103 |
| 5.5 AVALIAÇÃO DA IDADE ÓSSEA E DA PUBERDADE..... | 104 |
| 5.6 DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO E NA PRIMEIRA CONSULTA | 104 |
| 5.7 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO E DA ESTATURA..... | 105 |

| | | |
|------------------|---|------------|
| 5.8 | COMPARAÇÃO DA ESTATURA DOS PACIENTES COM A ESTATURA DOS PAIS | 111 |
| 5.9 | ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO IMC..... | 114 |
| 5.10 | ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PC | 117 |
| 6 | CONCLUSÕES | 119 |
| | REFERÊNCIAS..... | 121 |
| APÊNDICES | | |
| | APÊNDICE 1 - PROTOCOLO PARA OBTENÇÃO DE DADOS | 132 |
| | APÊNDICE 2 - GRÁFICOS DAS MEDIANAS DE ESCORE Z DO PESO E DA ESTATURA..... | 134 |
| | APÊNDICE 3 - TABELAS DAS MEDIANAS DE ESCORE Z DO PESO, ESTATURA, IMC E PC | 139 |
| | APÊNDICE 4 - TABELAS DOS VALORES DE p DAS COMPARAÇÕES ENTRE OS ESCORES Z DE PESO, ESTATURA, IMC E PC DOS PACIENTES E O ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 8 ANOS..... | 142 |
| | APÊNDICE 5 - GRÁFICOS DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC..... | 145 |
| | APÊNDICE 6 - GRÁFICOS DAS COMPARAÇÕES DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, RENDA FAMILIAR, CONTROLE LABORATORIAL E ANEMIA..... | 147 |
| | APÊNDICE 7 - GRÁFICOS DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC | 150 |
| | APÊNDICE 8 - GRÁFICOS DAS COMPARAÇÕES DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, ESCOLARIDADE MATERNA, CONTROLE LABORATORIAL E ANEMIA | 152 |
| ANEXOS | | |
| | ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR..... | 156 |
| | ANEXO 2 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO..... | 158 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------|--|----|
| 1 | TAMANHO DA AMOSTRA PARA AS AVALIAÇÕES DE PESO E ESTATURA EM CADA FAIXA ETÁRIA..... | 38 |
| 2 | DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR EM SALÁRIOS-MÍNIMOS (SM) PER CAPITA..... | 39 |
| 3 | NÍVEL DE ESCOLARIDADE DOS PAIS | 39 |
| 4 | VALORES INICIAIS DE T ₄ (µg/dL), T ₄ LIVRE (ng/dL) E TSH (mU/L) | 40 |
| 5 | ETIOLOGIA DO HC | 43 |
| 6 | VALORES DE T ₄ (µg/dL), T ₄ LIVRE (ng/dL) E TSH (mU/L) NA CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO | 43 |
| 7 | CONTROLE LABORATORIAL DE ACORDO COM O T ₄ | 45 |
| 8 | COMPARAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA..... | 46 |
| 9 | RELAÇÃO ENTRE CONTROLE LABORATORIAL E RENDA FAMILIAR | 47 |
| 10 | RELAÇÃO ENTRE CONTROLE LABORATORIAL E ESCOLARIDADE MATERNA | 47 |
| 11 - | RELAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE ANEMIA E RENDA FAMILIAR | 48 |
| 12 - | RELAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE ANEMIA E ESCOLARIDADE MATERNA | 48 |
| 13 - | RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE ANEMIA E O CONTROLE LABORATORIAL | 48 |
| 14 - | DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS | 49 |
| 15 - | DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO | 51 |
| 16 - | DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA PRIMEIRA CONSULTA | 51 |
| 17 - | COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIANAS DE ESCORE Z DE PESO, COMPRIMENTO E PC AO NASCIMENTO E PRIMEIRA CONSULTA..... | 51 |
| 18- | REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO PESO AOS 2 ANOS | 94 |
| 19- | REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO PESO AOS 8 ANOS | 94 |
| 20 - | REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DE ESTATURA AOS 2 ANOS | 95 |
| 21- | REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DE ESTATURA AOS 8 ANOS | 96 |
| 22- | REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO IMC AOS 2 ANOS..... | 97 |
| 23- | REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO IMC AOS 8 ANOS..... | 98 |

LISTA DE TABELAS ANEXAS

| | | |
|-------|--|-----|
| A.3.1 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO NAS DIFERENTES IDADES | 140 |
| A.3.2 | MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA NAS DIFERENTES IDADES | 140 |
| A.3.3 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC NAS DIFERENTES IDADES | 141 |
| A.3.4 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC NAS DIFERENTES IDADES | 141 |
| A.4.1 | VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO PESO E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 8 ANOS | 143 |
| A.4.2 | VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 8 ANOS..... | 143 |
| A.4.3 | VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO IMC DOS PACIENTES E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DOS 2 AOS 8 ANOS..... | 144 |
| A.4.4 | VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO PC DOS PACIENTES E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 24 MESES | 144 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|----|--|----|
| 1 | ESTATURA DE UM MENINO SAUDÁVEL TÍPICO DO NASCIMENTO ATÉ A MATUREZA..... | 18 |
| 2 | VARIAÇÃO DA MEDIANA DO TSH (mU/L) DE 1 A 24 MESES..... | 40 |
| 3 | VARIAÇÃO DA MEDIANA DO TSH (mU/L) DE 1 A 13 ANOS..... | 40 |
| 4 | VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T ₄ (µg/dL) DE 1 A 24 MESES..... | 41 |
| 5 | VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T ₄ (µg/dL) DE 1 A 13 ANOS..... | 41 |
| 6 | VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T ₄ LIVRE (ng/dL) DE 1 A 24 MESES..... | 42 |
| 7 | VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T ₄ LIVRE (ng/dL) DE 1 A 13 ANOS..... | 42 |
| 8 | VALORES MEDIANOS DO T ₄ INICIAL DE ACORDO COM A ETIOLOGIA..... | 44 |
| 9 | VARIAÇÃO DA MÉDIA DA DOSE DE l-T ₄ (µg/kg/dia) DE 1 A 24 MESES..... | 44 |
| 10 | VARIAÇÃO DA MÉDIA DA DOSE DE l-T ₄ (µg/kg/dia) DE 1 A 13 ANOS..... | 45 |
| 11 | COMPARAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA..... | 46 |
| 12 | DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS..... | 49 |
| 13 | ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 50 |
| 14 | ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 50 |
| 15 | DISTRIBUIÇÃO DO PESO DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000..... | 52 |
| 16 | DISTRIBUIÇÃO DO PESO DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000..... | 52 |
| 17 | DISTRIBUIÇÃO DO PESO DOS 2 AOS 12 ANOS (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000..... | 53 |
| 18 | DISTRIBUIÇÃO DO PESO DOS 2 AOS 13 ANOS (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000..... | 53 |
| 19 | MEDIANAS DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)..... | 54 |
| 20 | MEDIANAS DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)..... | 54 |
| 21 | MEDIANAS DO PESO DE 1 A 12 ANOS (MENINOS)..... | 55 |
| 22 | MEDIANAS DO PESO DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)..... | 55 |
| 23 | VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DOS ESCORES Z DE PESO E ESTATURA DOS PACIENTES DE ACORDO COM O CDC/2000..... | 56 |
| 24 | DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES Z DO PESO DE ACORDO COM O CDC/2000 (MENINOS E MENINAS)..... | 56 |
| 25 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O SEXO..... | 57 |
| 26 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O SEXO..... | 57 |
| 27 | DISTRIBUIÇÃO DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000..... | 58 |

| | | |
|----|--|----|
| 28 | DISTRIBUIÇÃO DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000 | 59 |
| 29 | DISTRIBUIÇÃO DA ESTATURA DOS 2 AOS 12 ANOS (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000..... | 59 |
| 30 | DISTRIBUIÇÃO DA ESTATURA DOS 2 AOS 13 ANOS (MENINAS) DE ACORDO COM O CDC/2000 | 60 |
| 31 | MEDIANAS DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)..... | 60 |
| 32 | MEDIANAS DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS) | 61 |
| 33 | MEDIANAS DE ESTATURA DE 1 A 12 ANOS (MENINOS)..... | 61 |
| 34 | MEDIANAS DE ESTATURA DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)..... | 62 |
| 35 | DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES Z DE ESTATURA DE ACORDO COM O CDC/2000 (MENINOS E MENINAS)..... | 62 |
| 36 | VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O SEXO | 63 |
| 37 | VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O SEXO..... | 63 |
| 38 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES | 64 |
| 39 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES | 65 |
| 40 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS..... | 65 |
| 41 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS..... | 66 |
| 42 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES | 66 |
| 43 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES | 67 |
| 44 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS..... | 67 |
| 45 | COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS..... | 68 |
| 46 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO..... | 69 |
| 47 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO | 69 |
| 48 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO..... | 70 |

| | | |
|----|---|----|
| 49 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO | 70 |
| 50 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O T ₄ INICIAL..... | 71 |
| 51 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O T ₄ INICIAL..... | 71 |
| 52 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O T ₄ INICIAL..... | 72 |
| 53 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O T ₄ INICIAL | 72 |
| 54 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 73 |
| 55 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR | 73 |
| 56 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 74 |
| 57 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 74 |
| 58 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA..... | 75 |
| 59 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA..... | 75 |
| 60 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA..... | 76 |
| 61 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA..... | 76 |
| 62 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL..... | 77 |
| 63 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL | 77 |
| 64 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL..... | 78 |
| 65 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL | 78 |
| 66 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA | 79 |
| 67 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA | 79 |

| | | |
|----|--|----|
| 68 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA | 80 |
| 69 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA | 80 |
| 70 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA..... | 81 |
| 71 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ETIOLOGIA | 81 |
| 72 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA..... | 82 |
| 73 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ETIOLOGIA | 82 |
| 74 | DISTRIBUIÇÃO DO IMC (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000 | 83 |
| 75 | DISTRIBUIÇÃO DO IMC (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000 | 83 |
| 76 | MEDIANAS DO IMC DE 2 A 12 ANOS (MENINOS)..... | 84 |
| 77 | MEDIANAS DO IMC DE 2 A 13 ANOS (MENINAS) | 84 |
| 78 | DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES Z DO IMC DE ACORDO COM O CDC/2000 (MENINOS E MENINAS)..... | 85 |
| 79 | VARIAÇÃO DA MEDIANA DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM O SEXO | 86 |
| 80 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM O T ₄ INICIAL..... | 87 |
| 81 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA..... | 88 |
| 82 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A ETIOLOGIA..... | 88 |
| 83 | DISTRIBUIÇÃO DO PC DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000 | 89 |
| 84 | DISTRIBUIÇÃO DO PC DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000 | 89 |
| 85 | MEDIANAS DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS) | 90 |
| 86 | MEDIANAS DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)..... | 90 |
| 87 | VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM O SEXO | 91 |
| 88 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM O T ₄ INICIAL | 92 |
| 89 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 92 |
| 90 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A ETIOLOGIA | 93 |

LISTA DE GRÁFICOS ANEXOS

| | | |
|-------|---|-----|
| A.2.1 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS) | 135 |
| A.2.2 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS) | 135 |
| A.2.3 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 12 ANOS (MENINOS) | 136 |
| A.2.4 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)..... | 136 |
| A.2.5 | MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)..... | 137 |
| A.2.6 | MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)..... | 137 |
| A.2.7 | MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 12 ANOS (MENINOS) | 138 |
| A.2.8 | MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)..... | 138 |
| A.5.1 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC DE 2 A 12 ANOS (MENINOS)..... | 146 |
| A.5.2 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC DE 2 A 13 ANOS (MENINAS)..... | 146 |
| A.6.1 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO | 148 |
| A.6.2 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR..... | 148 |
| A.6.3 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL | 149 |
| A.6.4 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA..... | 149 |
| A.7.1 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)..... | 151 |
| A.7.2 | MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)..... | 151 |
| A.8.1 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO | 153 |
| A.8.2 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA..... | 153 |
| A.8.3 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL..... | 154 |
| A.8.4 | VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA | 154 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------|---|
| ^{123}I | - Radioiodo isótopo 123 |
| ^{131}I | - Radioiodo isótopo 131 |
| 99mTc | - Tecnécio |
| BMI | - <i>Body mass index</i> (índice de massa corporal) |
| CDC | - <i>Center for Disease Control</i> (Centro de Controle de Doenças) |
| CH | - <i>Congenital Hypothyroidism</i> (hipotireoidismo congênito) |
| DNA | - <i>Desoxirribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucléico) |
| DP | - Desvio(s)-padrão |
| E | - Estatura |
| EP | - Escolaridade dos pais |
| FEPE | - Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional |
| FI | - <i>Familial income</i> (renda familiar) |
| GH | - <i>Growth hormone</i> (hormônio do crescimento) |
| GHBP | - <i>GH binding protein</i> (proteína ligadora do GH) |
| H | - <i>Height</i> (estatura) |
| HC | - Hipotireoidismo congênito |
| HCC | - Hipotireoidismo congênito confirmado |
| HCF | - <i>Head circumference</i> (circunferência craniana) |
| HCT | - Hipotireoidismo congênito transitório |
| HT | - Hormônio(s) tireoideano(s) |
| hTSH | - <i>Human thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide humano) |
| IBGE | - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| ICP | - <i>Infancy-childhood-puberty</i> (lactância/infância-puberdade) |
| IGF | - <i>Insulin-like growth factor</i> (fator de crescimento insulina-símile) |
| IGFBP | - <i>Insulin-like growth factor binding protein</i> (proteína ligadora do fator de crescimento insulina-símile) |
| IL | - Interleucina |
| IMC | - Índice de massa corporal |
| LLA | - Leucemia linfóide aguda |
| L-T_4 | - Levotiroxina |
| Mcg | - μg |
| MCT-8 | - <i>Monocarboxylate transporter 8</i> (transportador monocarboxilado 8) |
| N | - Número |
| NCHS | - <i>National Center for Health Statistics</i> (Centro Nacional para Estatísticas de Saúde) |
| NIS | - <i>Sodium-iodide symporter</i> (transportador de sódio e iodo) |

| | | |
|----------------|---|---|
| P | - | Peso |
| <i>PAX-8</i> | - | <i>Paired box-8</i> |
| PC | - | Perímetro cefálico |
| PNTN | - | Programa Nacional de Triagem Neonatal |
| PS | - | <i>Parents schooling</i> (escolaridade dos pais) |
| PTH | - | Paratormônio |
| RANKL | - | <i>Receptor activator of nuclear factor-κB -ligand</i> (ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B) |
| RF | - | Renda familiar |
| SDS | - | <i>Standard deviation score</i> (escore de desvio padrão ou escore Z) |
| SM | - | Salário (s) mínimo (s) |
| SNC | - | Sistema nervoso central |
| T ₃ | - | Triiodotironina |
| T ₄ | - | Tiroxina ou tetraiodotironina |
| TBG | - | <i>T₄ binding globulin</i> (globulina ligadora do T ₄) |
| TG | - | Tireoglobulina |
| <i>THOX2</i> | - | <i>thyroid oxidase 2</i> (oxidase tireoidiana 2) |
| TPO | - | Tireoperoxidase |
| TR | - | Receptor do hormônio tireoideano |
| TRH | - | <i>Thyrotropin releasing hormone</i> (hormônio liberador da tireotrofina) |
| TSH | - | <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide) |
| <i>TTF-1</i> | - | <i>Thyroid transcription factor 1</i> (fator de transcrição da tireóide 1) |
| <i>TTF-2</i> | - | <i>Thyroid transcription factor 2</i> (fator de transcrição da tireóide 2) |
| UEP | - | Unidade de Endocrinologia Pediátrica |
| UFPR | - | Universidade Federal do Paraná |
| W | - | <i>Weight</i> (peso) |
| WHO | - | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde) |
| Z | - | Desvio(s)-padrão |

RESUMO

Os hormônios tireoidianos (HT) são essenciais para o crescimento normal e a baixa estatura ocorre em todas as crianças com hipotireoidismo congênito (HC) sem tratamento adequado. No Estado do Paraná, a triagem para HC é realizada pela FEPE desde 1990, e todas as crianças detectadas são encaminhadas à UEP do Departamento de Pediatria da UFPR e acompanhadas sob o mesmo protocolo. Este estudo objetiva avaliar os dados antropométricos de 280 pacientes (182 meninas), compará-los com valores de referência [CDC (*Center for Disease Control*)/2000], determinar quais variáveis influenciam a antropometria e coletar dados para construção de gráficos de peso (P), estatura (E), índice de massa corporal (IMC) e perímetro cefálico (PC) específicos para crianças com HC. Foram avaliados: escores Z de P, E, IMC e PC; T₄ e TSH iniciais e no seguimento, idade de início do tratamento, dose inicial de l-T₄, etiologia do HC, qualidade do tratamento, presença de anemia, escore Z de E dos pais, renda familiar (RF) e escolaridade dos pais (EP). Tratamento estatístico foi feito para determinar quais variáveis influenciaram o escore Z de P e E de 0 a 8 anos, IMC de 2 a 8 anos e PC de 0 a 2 anos. Resultados: a mediana da idade de início do tratamento foi 21 dias, a dose inicial média de l-T₄ foi 11,6µg/kg/d. A RF foi < 1 salário-mínimo mensal *per capita* em 66,4% das famílias; 70,9% das mães tinham até oito anos de escolaridade. As medianas do escore Z de P e E ao nascimento (-0,26 e -0,12) foram significativamente maiores (p<0,01) do que na primeira consulta (-0,43 e -0,58), e do PC significativamente menores (p=0,01) ao nascimento (-0,28) em comparação com a primeira consulta (-0,25). As medianas dos escores Z de P, E, IMC e PC de meninos e meninas se situaram no intervalo de ±1 desvio padrão (DP) do CDC/2000. Em todas as idades os pacientes tiveram medianas de escores Z de E maiores do que os pais. As meninas apresentaram escores Z de P maiores do que os meninos dos 3 meses aos 3 anos e aos 8 anos e também escores Z de E maiores dos 3 meses aos 5 anos e aos 8 anos. O IMC não foi diferente entre os sexos, porém as meninas apresentaram mediana do escore Z do IMC significativamente maior do que a do CDC/2000 em todas as idades. O escore Z do PC das meninas foi maior que o dos meninos aos 3, 9, 12 e 18 meses e maior do que a mediana do CDC/2000 dos 6 aos 24 meses. A análise univariada mostrou que a E, principalmente nos primeiros anos, foi influenciada pela RF, EP, controle laboratorial e anemia; o P pela RF, EP, anemia, etiologia do HC e T₄ inicial; o PC e o IMC, pelo T₄ inicial e etiologia do HC. A análise de regressão múltipla mostrou que os principais determinantes do P e E dos pacientes aos 2 e aos 8 anos foram os parâmetros antropométricos de nascimento e a E dos pais. Conclusões: os dados antropométricos desta coorte de pacientes com HC são comparáveis aos do CDC/2000 e permitiram a coleta de dados para a elaboração de gráficos brasileiros específicos para crianças com HC; os principais determinantes de P e E foram os dados auxológicos ao nascimento e escore Z da E dos pais. Os achados deste estudo permitem manter o mesmo protocolo de atendimento das crianças com HC e deverão ser confirmados por avaliação da E final.

Palavras-chave: hipotireoidismo congênito; gráficos de crescimento; peso; índice de massa corporal; perímetro cefálico.

ABSTRACT

Thyroid hormones are essential for normal growth, and short stature occurs in all children with congenital hypothyroidism (CH) without appropriate treatment. In the State of Paraná, CH screening is run by the Ecumenical Foundation for Protection of the Handicapped since 1990, and all affected children are referred to the Pediatric Endocrinology Unit of the Department of Pediatrics of UFPR, and followed under the same protocol. This study aimed to evaluate the anthropometric data of 280 patients (182 girls), to compare with reference values [CDC (*Center for Disease Control*)/2000], to determine which variables influenced anthropometry, and to collect data to construct specific charts of weight (W), height (H), body mass index (BMI) and head circumference (HCF) for CH children. The following parameters were obtained: W, H, BMI and HCF Z-scores, initial and follow-up T₄ and TSH, age of start of treatment, initial dose of l-T₄, etiology of CH, quality of treatment, presence of anemia, parents' H Z-score, familial income (FI) and parents schooling (PS). Statistical treatment was done in order to determine which variables influenced H and W from 0 to 8y, BMI from 2 to 8y and HCF from 0 to 2y. Results: median age of start of treatment was 21 days, mean initial l-T₄ dose was 11.6µg/kg/d. FI was < 1 minimal wage per month *per capita* in 66.4% of families; 70.9% of mothers had 8 y or less of schooling. Median W and H Z-scores at birth (-0.26 and -0.12) were significantly greater (p<0.01) than first visit (-0.58 and -0.43), median HCF Z score was significantly lower (p=0.01) at birth (-0.28) than the first visit (-0.25). Median W, H, HCF and BMI Z-scores of both girls and boys throughout follow-up fitted in the ±1 SD interval of CDC/2000. At all ages, patients had median H Z-scores significantly greater than parents. W Z-scores of girls were significantly greater than boys from 3 months to 3 y and at 8y, and H Z-scores from 3 months to 5y and at 8y. There was not difference of BMI according to sex; however girls exhibited values greater than CDC/2000. HCF Z-scores of girls were significantly greater than those of the boys at 3, 9, 12 and 18 months and greater than median CDC/2000 Z-score at 6 and 24 months. Univariate analysis showed that, especially in the first years of life, H was influenced by PS, FI, anemia and quality of treatment; W by PS, FI, anemia, etiology and initial T₄; BMI and HCF by initial T₄ and etiology. Regression analysis showed that the main determinants of H and W at 2 and 8y were auxological data of birth and parental H Z-score. In conclusion, anthropometric data of this cohort of CH patients are comparable to those of CDC/2000 and permitted the collection of data for the construction of Brazilian specific charts for CH children; W and H were mainly determined by auxological data of birth and parental H Z-score. These findings permit the maintenance of the current protocol of CH handling and shall be confirmed by evaluation of final height.

Key words: congenital hypothyroidism, growth charts; weight; body mass index; head circumference.

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais freqüente, ocorrendo com uma prevalência de cerca de 1:4.000 recém-nascidos. Representa uma das mais comuns causas preveníveis de retardo mental (LAFRANCHI, 1999). Antes da instituição dos programas de triagem neonatal, apenas 30% a 40% dos casos eram diagnosticados até três meses de vida (JACOBSEN e BRANDT, 1981). Isso se deve às dificuldades em fazer o diagnóstico clínico precocemente, uma vez que somente 5% das crianças apresentam sintomas nos primeiros dias de vida. Os efeitos deletérios sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) são irreversíveis, se a maior parte do crescimento do SNC nos primeiros meses de vida ocorrer na ausência de hormônios tireoidianos (HT). As conseqüências são: retardo mental grave e distúrbios neurológicos como ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes e perda auditiva neurossensorial (GRÜTERS, 1992; LAFRANCHI, 1999).

A implantação de programas de triagem neonatal em vários países a partir da década de 1970 mudou drasticamente a evolução dos pacientes portadores da doença (NEW ENGLAND..., 1981). Atualmente o HC faz parte das desordens inatas do metabolismo que podem ser tratadas com sucesso por medidas terapêuticas simples. Os sinais e sintomas clínicos desaparecem ou são prevenidos, e o desenvolvimento mental normal é assegurado pela administração regular, diária, de HT (ILLIG, 1979).

Os HT também são essenciais para o crescimento normal. A baixa estatura é um sinal presente em todas as crianças com HC não tratado. Apesar da mudança drástica que ocorreu no prognóstico dos pacientes com HC após a triagem neonatal, tanto do ponto de vista de desenvolvimento intelectual como do desenvolvimento físico, algumas alterações ainda têm sido relatadas.

Os primeiros relatos do crescimento das crianças com HC diagnosticado por triagem neonatal na década de 1980 mostravam que os pacientes apresentavam peso e estatura semelhantes à população de referência (HULSE et al., 1982; BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985; MOSCHINI et al., 1986). Entretanto, a partir da década de

1990 vários relatos evidenciaram alterações sutis do crescimento nos primeiros anos de vida, relacionadas à doença e ao tratamento. Aronson et al. (1990) encontraram atraso do crescimento de crianças com HC com 1 ano de idade, além de correlação negativa entre o percentil de estatura aos 6 anos e a duração pós-natal do HC. Grant (1994) encontrou diminuição da estatura em meninos com 1 ano de idade e em meninas aos 2 anos, relacionada à gravidade do HC. Heyerdahl et al. (1997) e Morin et al. (2002) descreveram redução do crescimento entre 6 e 12 meses de vida, seguida por aumento após os 12 meses. Alguns estudos mostraram aumento do perímetro cefálico (PC) principalmente em crianças com formas mais graves de HC (HULSE et al., 1982; ARONSON et al., 1990; GRANT, 1994; SIRAGUSA et al., 1996; DUBUIS et al., 1996; CONNELLY et al., 2001; NG, WONG e DIDI, 2004). Aumento do índice de massa corporal (IMC) em relação às crianças normais em diferentes idades também foi encontrado por vários autores (GRANT, 1994; SALERNO et al., 2001; WONG, NG e DIDI, 2004).

A triagem neonatal para HC tem sido realizada no Estado do Paraná desde 1990 pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE). Os pacientes detectados pela triagem são 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). Os pacientes atendidos no serviço provêm na sua maioria de famílias de classe socioeconômica baixa, o que dificulta o entendimento da doença e o acesso ao tratamento. Entretanto, estudos prévios com uma parte destes pacientes mostraram que eles apresentam crescimento e desenvolvimento psicomotor normais (NESI-FRANÇA, 1997; PAVAN-SENN et al., 2000; PELAEZ, 2005).

O grande número de pacientes com HC atendidos numa mesma instituição, sob um mesmo protocolo e com a estreita vigilância de uma equipe multidisciplinar,

além do pequeno número de publicações nacionais sobre HC, especialmente no que se refere ao crescimento dos pacientes, motivou a realização deste estudo.

Tem-se como hipótese que o tratamento adequado permite que os pacientes tenham crescimento normal.

1.1 OBJETIVOS

Este estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- 1) Avaliar os parâmetros antropométricos de crianças com HC detectado por triagem neonatal e compará-los com os de crianças normais.
- 2) Correlacionar o crescimento com fatores relacionados à doença, ao tratamento e às características socioeconômicas.
- 3) Coletar dados para construção de gráficos de peso, estatura, PC e IMC, que poderão ser utilizados como referencial brasileiro para pacientes com HC em tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

2.1.1 Etiologia

A causa mais freqüente do HC é a disgenesia tireoidiana, incluindo nesta categoria pacientes com glândula tireóide ectópica, hipoplásica e agenesia total da glândula tireóide. Sua prevalência é estimada em 1 caso para cada 4.000 nascidos vivos, correspondendo a 85% dos casos detectados por triagem neonatal. A disgenesia tireoidiana é mais freqüente no sexo feminino, ocorrendo numa proporção de 2:1. É mais freqüente em caucasianos e menos freqüente na raça negra. A prevalência é aumentada em crianças com Síndrome de Down (FISHER, 2002).

Apesar de algumas formas familiares de HC por disgenesias terem sido descritas, elas geralmente são esporádicas. Os fatores de transcrição TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*), TTF-2 (*thyroid transcription factor-2*) e PAX-8 (*Paired box-8*) são importantes para a diferenciação, morfogênese e migração tireoidiana, e também regulam a expressão de proteínas específicas (como tireoglobulina e peroxidase tireoidiana) e conseqüentemente a produção de HT. Com o reconhecimento desses fatores de transcrição, houve interesse em saber se mutações dos genes que codificam estes fatores poderiam causar disgenesias tireoidianas. Entretanto, na investigação de pacientes com disgenesias tireoidianas, somente um pequeno número de pacientes apresenta mutações desses genes, além do gene do receptor do hormônio estimulante da tireóide (TSH) (KRUDE et al., 2000). Entre cerca de 500 pacientes com disgenesias tireoidianas estudados, mutações germinativas foram identificadas somente em 20 indivíduos (CLIFTON-BLIGH et al., 1998; MACCHIA et al., 1998; ABRAMOVICZ et al., 1997; BIEBERMANN et al., 1997; DEVRIENDT et al., 1998; KRUDE et al., 2002; POLAK et al., 2004).

Estudos em famílias e pacientes com disgenesias tireoidianas demonstram uma heterogeneidade genética e sugerem o envolvimento de outros genes ainda desconhecidos. Apesar de fatores ambientais não poderem ser descartados, o envolvimento de fatores genéticos é fortemente sugestivo, com mecanismos subjacentes comuns para as disgenesias (CASTANET et al., 2000; CASTANET et al., 2001; LÉGER et al., 2002; POLAK et al., 2004).

Os pacientes com HC que possuem a glândula tireóide tópica são comumente referidos como portadores de disormonogênese tireoidiana (GRÜTERS et al., 1994). Crianças com defeitos do metabolismo dos hormônios tireoidianos compreendem de 10% a 15% dos recém-natos com HC esporádico. Esses defeitos são transmitidos de forma autossômica recessiva, com exceção dos defeitos do receptor do hormônio tireoidiano, que são autossômico-dominantes. Com exceção da incidência familiar e da tendência dos indivíduos afetados em desenvolver bócio (exceto nos pacientes com defeito na resposta ao TSH, que apresentam glândula tireóide normal ou diminuída), as manifestações clínicas são semelhantes às das disgenesias tireoidianas (LaFRANCHI, 1999; FISHER, 2002). O bócio pode estar presente ao nascimento, mas em muitos pacientes pode ser tardio (FISHER, 2002; KRUDE et al., 2000). A disormonogênese tireoidiana pode ocorrer por defeitos das várias etapas da síntese, secreção e ação dos hormônios tireoidianos. O defeito mais comum é o da atividade da peroxidase tireoidiana (TPO), levando à alteração da oxidação e organificação do iodeto à iodo, interferindo na ligação do iodo à tirosina (FISHER, 2002). Mutações do gene que codifica a proteína NIS (*Natrium-iodide symporter*) foram descritas e causam defeitos da captação do iodeto (TONACCHERA et al., 2003). Outras causas incluem mutações do gene da tireoglobulina, da pendrina, da oxidase tireoidiana (THOX2), da tireoglobulina (TG), do TSH e do receptor do TSH e deficiência da iodotirosina deiodinase (PARK e CHATTERJEE, 2005).

Há ainda outro grupo de HC associado com alterações neurológicas graves, relacionado com alterações dos transportadores da iodotironina, como as

mutações do gene do *monocarboxylate transporter 8* (MCT-8) (DUMITRESCU et al., 2004).

O HC também pode ocorrer por alterações hipotalâmico-hipofisárias, numa frequência que varia de 1:25.000 a 1:100.000 recém-nascidos. Esta forma de hipotireoidismo só é detectada pelos programas de triagem que utilizam tetraiodotironina (T_4). Na maioria das vezes está associada a outras deficiências hormonais hipofisárias. Os defeitos relacionados ao TSH são raros e compreendem mutações do gene da subunidade β do TSH e do receptor do TRH. Já foram descritas várias famílias com padrão de herança autossômica recessiva (MEDEIROS-NETO et al., 1996; MEDEIROS-NETO, DE LACERDA e WONDISFORD, 1997; LAFRANCHI, 1999; KRUDE et al., 2000; FISHER, 2002). Estudo recente realizado na Holanda, utilizando as dosagens combinadas de TSH e T_4 complementadas com globulina ligadora do T_4 (TBG), detectou hipotireoidismo central em 1:20.263 recém-nascidos, perfazendo 13,5% do total de pacientes com HC no período estudado. A maior parte dos pacientes tinha deficiências hormonais hipofisárias múltiplas (VAN TIJN et al., 2005).

Pacientes com a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos apresentam aumento dos níveis de T_4 e triiodotironina (T_3), e TSH normal ou aumentado. A prevalência estimada é de um caso a cada 100.000 recém-natos. Esses pacientes podem ser detectados por programas de triagem neonatal que dosam TSH. A herança é autossômica dominante na maioria, porém 15% a 20% dos casos são esporádicos (FISHER, 2002; LARSEN e DAVIES, 2002).

Hipotireoidismo congênito transitório (HCT) é observado em 5% a 10% das crianças com testes de triagem neonatal alterados. Os testes de rastreamento são anormais, porém os valores de T_4 e TSH são normais nos exames confirmatórios. Em alguns casos, os valores de T_4 e (ou) TSH alterados podem persistir por um período maior de tempo. Por esse motivo, é importante que mais tarde todos os pacientes detectados no período neonatal sejam reavaliados, para determinar se são portadores de hipotireoidismo permanente ou não. As causas mais comuns de HCT são: ingestão materna de iodo, drogas antitireoidianas utilizadas pela mãe, ingestão

de substâncias bociogênicas na dieta e passagem transplacentária de anticorpos bloqueadores do TSH. Na Europa o HCT é mais freqüente, estando na maioria dos casos associado com exposição pós-natal ao iodo em áreas de carência de iodo. O HCT associado com exposição pós-natal ao iodo é 30 vezes mais freqüente em prematuros (AMERICAN ACADEMY... e AMERICAN THYROID..., 1993; FISHER, 2002).

2.1.2 Manifestações Clínicas

A maior parte dos pacientes parece ser normal ao nascimento. O quadro clínico instala-se lentamente e a maior parte das manifestações é inespecífica (ILLIG, 1979). Entretanto, tempo de gestação maior do que 40 semanas, peso e comprimento ao nascimento maiores do que as crianças normais não são infreqüentes (GRANT et al., 1992).

As manifestações clínicas mais comuns são: icterícia prolongada, dificuldade de sucção, letargia, hérnia umbilical, macroglossia, obstipação, choro rouco, hipotonia muscular, bradicardia, fontanela posterior aumentada, extremidades frias, podendo apresentar também palidez de pele e *livedo reticularis*. Em alguns casos pode-se observar bócio. O facies cretinóide e o retardo de crescimento tornam-se progressivamente mais evidentes após os primeiros meses de vida. A maturação esquelética, avaliada pela superfície epifisária do joelho, pode estar atrasada ao nascimento (GRÜTERS, 1992; FISHER, 2002; GRANT et al., 1992; LARSEN e DAVIES, 2002).

Entretanto, esses sinais e sintomas não estão presentes na maioria das crianças detectadas pela triagem neonatal e tratadas nas duas primeiras semanas de vida, tornando difícil diferenciar clinicamente um recém-nascido normal de um portador de hipotireoidismo (GRÜTERS, 1992).

Outro aspecto importante é que os pacientes com HC apresentam anomalias congênitas associadas com uma freqüência maior (8-13,2%) do que a observada na população geral (1-3%). As anomalias cardíacas são as mais comumente observadas (CASSIO et al., 1994; OLIVIERI et al., 2002; KREISNER, NETO e GROSS, 2005).

2.1.3 Triagem Neonatal

2.1.3.1 Histórico da triagem neonatal

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

A possibilidade de diagnosticar o HC precocemente surgiu em 1973, quando Dussault e Laberge empregaram um método de radioimunoensaio capaz de dosar T_4 em 40 μ L de sangue total em papel-filtro. Em 1975, Dussault et al. relataram os resultados preliminares de um programa de triagem neonatal em massa para hipotireoidismo na província de Quebec, Canadá. Utilizou-se a infra-estrutura de coleta de material já existente para outros erros inatos do metabolismo, em que o sangue era coletado no momento da alta hospitalar, entre o 3.^o e o 6.^o dia de vida.

A avaliação com TSH foi feita inicialmente por Klein, Augustin e Foley Jr., em 1974, com material obtido de sangue de cordão umbilical. Esta opção se deu pela disponibilidade e facilidade da coleta ao nascimento. O TSH foi escolhido por ser o teste mais sensível para diagnosticar o hipotireoidismo primário nas formas leves, já que nestes casos o T_4 pode ser normal.

Em 1976, Dussault et al. publicaram um estudo que empregava o TSH como um teste confirmatório na triagem com T_4 . O TSH era determinado em todos os casos com T_4 baixo, permitindo uma rápida confirmação dos casos de HC e início mais precoce do tratamento. Esses autores, porém, não recomendavam o uso do TSH isolado para o diagnóstico do HC, já que não detectava os casos de hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário. O programa de triagem neonatal de Quebec foi modificado

em 1978, passando a ser realizada a dosagem de TSH em papel-filtro nas amostras em que o T_4 estivesse 2,3 desvios padrões (DP) abaixo da média para o ensaio do dia (DUSSAULT et al., 1978).

Na Europa, o primeiro programa data de 1974 e foi implantado na Bélgica, utilizando-se a dosagem de TSH em sangue colhido em papel-filtro no 5.º dia de vida (DELANGE et al., 1977). Na Suíça, em 1976, foi implantado um programa piloto com dosagem de TSH e, em 1977, um programa de triagem em massa. Optou-se pelo TSH por apresentar um menor índice de reconvocações e por ser mais efetivo no diagnóstico do hipotireoidismo primário (ILLIG, TORRESANI e SOBRADILLO, 1977).

Atualmente, a maior parte dos países tem programas de triagem bem estabelecidos ou em implantação. Estados Unidos, Porto Rico, Canadá, países do oeste Europeu, Israel, Japão, Austrália e Nova Zelândia têm programas de triagem bem estabelecidos. No Leste Europeu, na América Latina e em outros países da África e da Ásia os programas estão em desenvolvimento. Cerca de 24 milhões de crianças são triadas por ano no mundo todo, com 6.000 a 8.000 novos casos de HC (LaFRANCHI, 1999).

Nos Estados Unidos, em 41 estados a triagem é realizada primariamente com T_4 complementada com TSH; em três estados primariamente com TSH, complementada com T_4 e em nove estados somente com TSH (FISHER, 2005; NATIONAL NEWBORN..., 2000).

Na maior parte da Europa, Japão e Austrália, a triagem é realizada somente com TSH; no Canadá é dosado T_4 , seguido de (ou associado a) TSH (LaFRANCHI, 1999; WORKING GROUP..., 1999).

Na Holanda, a determinação de TSH e T_4 é combinada com a dosagem de TBG para detecção do hipotireoidismo central (VAN TIJN et al., 2005).

O TSH é o método mais barato e sensível para a detecção do hipotireoidismo primário. Nos locais em que o TSH é utilizado, recomenda-se que a amostra de sangue seja obtida entre o 3.º e o 5.º dia, após a diminuição do pico fisiológico do TSH. No caso de alta precoce, se a coleta for realizada 24 horas após o nascimento,

não se observa aumento do índice de reconvocação, desde que se utilize um método sensível de dosagem de TSH. Recomenda-se um valor de corte de 15mU/L para métodos imunofluorimétricos e 20mU/L para métodos de radioimunoensaio (WORKING GROUP..., 1999).

A triagem neonatal para HC deve ser combinada com a triagem para outras doenças para minimizar o desconforto de múltiplas coletas, diminuir custos e o risco de erros administrativos. Cada abordagem pode ocasionar perda de um pequeno número de pacientes, porém esforços devem ser feitos para melhorar a sensibilidade e especificidade dos métodos (WORKING GROUP..., 1999; LaFRANCHI, 1999).

2.1.3.2 Triagem neonatal no Brasil

No Brasil, o primeiro estado a implantar programas de triagem neonatal foi São Paulo, em 1975, pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais. Iniciou com a detecção da fenilcetonúria, e em 1978 passou a realizar a determinação de T₄ para detecção do HC (GIUSTI, 2004).

Até o ano de 2001 a triagem neonatal no Brasil era realizada por iniciativa de diferentes instituições, com diferenças muito grandes entre os vários estados, apesar de já haver uma Lei Federal desde 1990 tornando obrigatória a realização de teste de triagem neonatal (Lei n.º 8.069, de 13 de julho de 1990, e Portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro de 1992). Este panorama mudou com a implementação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que foi criado mediante a Portaria GM/MS n.º 822 em 6 de junho de 2001. Em virtude de diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados, da diversidade das características populacionais existentes no País, optou-se por implantar o PNTN em fases: Fase I - fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; Fase II - patologias da fase anterior, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias; Fase III - patologias da fase anterior e fibrose cística.

O PNTN tem sido executado por meio da criação de uma Rede Estadual de Triagem Neonatal, tendo como unidade central os Serviços de Referência em Triagem Neonatal. Até setembro de 2005 estavam habilitados no PNTN 25 estados, com 33 Serviços de Referência em Triagem Neonatal credenciados, sendo 12 estados na fase I, 10 na fase II e três na fase III (MG, PR e SC). A cobertura populacional varia nos diferentes estados, sendo em média 75,3% (CARVALHO, 2005).

Outro passo importante foi a regulamentação, em 2002, do tratamento das crianças detectadas pelo PNTN (Portaria SAS n.º 390 em 10 de junho de 2002 e Portaria SAS n.º 848 em 6 de novembro de 2002).

2.1.3.3 Programa de triagem neonatal do Estado do Paraná

No Estado do Paraná, o programa de detecção precoce de fenilcetonúria foi implantado em 1987, pela FEPE. A pesquisa de HC vem sendo desenvolvida desde 1990 (NESI-FRANÇA, 1997). Em 2000 foi implantada a detecção da deficiência de biotinidase e, em 2001, a de Fibrose Cística e Hemoglobinopatias. A FEPE foi o primeiro serviço credenciado pelo Grupo Técnico de Apoio à Triagem Neonatal do Ministério da Saúde como Serviço de Referência em Triagem Neonatal em 2001. Constitui-se no único serviço credenciado no Estado do Paraná (FEPE, 2006).

Os pacientes detectados pela triagem neonatal para HC são encaminhados para avaliação e tratamento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFPR (NESI-FRANÇA, 2004).

Até o final de 2004 foram triados 2.546.112 recém-nascidos e detectados 644 casos de HC, correspondendo a uma prevalência de 1:3.953. Foram avaliadas 601 crianças na Unidade de Endocrinologia Pediátrica até agosto de 2005. A mediana da idade de início do tratamento era de dois meses nos primeiros anos do programa, passando a 15 dias em 2005. Dentre os 601 pacientes avaliados, 390 estavam em tratamento, 110 foram classificados como hipotireoidismo transitório, 68 foram

transferidos para outro serviço, 25 foram perdidos para acompanhamento e 8 foram a óbito (NESI-FRANÇA et al., 2005).

2.1.4 Investigação de Crianças com Teste de Triagem Neonatal Anormal

O principal objetivo dos programas de triagem neonatal do HC é a instituição de reposição hormonal adequada e precoce. O tratamento não deve ser retardado em função da realização de investigações complementares (FISHER, 2002). Um paciente com teste de triagem neonatal alterado exige avaliação imediata, preferencialmente por um endocrinologista pediátrico. Os resultados das dosagens séricas de T_4 e TSH devem ser comparados com valores normais de acordo com a idade (quadro 1) (FISHER, 2002; AMERICAN ACADEMY..., AMERICAN THYROID..., LAWSON WILKINS, 2006). Crianças com valores de $T_4 < 6,5\mu\text{g/dL}$ e $\text{TSH} > 7\text{mU/L}$, no período neonatal, são provavelmente portadoras de HC. A dosagem de T_3 têm pouco valor no diagnóstico do HC (FISHER, 2002).

QUADRO 1 - PARÂMETROS NORMAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DE 2 ATÉ 6 SEMANAS DE IDADE

| PARÂMETRO TIREOIDIANO | VARIAÇÃO NORMAL |
|-----------------------|--|
| T_4 | 6,5-16,3 $\mu\text{g/dL}$ (84-210nmol/L) |
| T_3 | 100-300ng/dL (1,5-4,6nmol/L) |
| T_4 Livre | 0,9-2,2ng/dL (12-28pmol/L) |
| TSH | 1,7-9,1mU/L (1,7-9,1 $\mu\text{U/mL}$) |
| TBG | 1,0-4,5mg/dL (160-750nmol/L) |
| TG | 10-250ng/mL (15-375pmol/L) |

FONTE: Fisher (2002)

Pacientes com T_4 baixo e TSH normal devem ser avaliados quanto à possibilidade de hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário, deficiência de TBG e imaturidade hipotalâmica (mais comum em prematuros). A deficiência de TBG é uma condição benigna, que não necessita de tratamento. As dosagens de TBG, T_4 livre e resposta do TSH ao TRH podem diferenciar essas situações (FISHER, 2002).

Quando há história materna de doença tireoidiana auto-imune, a determinação de anticorpos bloqueadores do receptor do TSH na criança é útil para diagnosticar formas transitórias de hipotireoidismo neonatal (FISHER, 1991; LaFRANCHI, 1999).

Todas as crianças com testes alterados devem ser submetidas, em algum momento, a uma cintilografia de tireóide, se possível com tecnécio (^{99m}Tc) ou radioiodo (^{123}I). O ^{123}I é preferível, já que o ^{99m}Tc é captado pela célula folicular mas não é organificado. O uso do radioiodo possibilita uma maior concentração de radioisótopo e permite mapeamento mais tardio, com duas e 24 horas com menos radioatividade e melhor discriminação (FISHER, 2002).

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

Se for evidenciada uma glândula tireóide ectópica, estabelece-se um diagnóstico definitivo. A ausência de captação de radiofármaco é freqüentemente associada com agenesia de tireóide e hipoplasia, sendo neste caso indicada a realização de ultra-sonografia. Se for confirmada a ausência de tecido tireoidiano, o diagnóstico de agenesia de tireóide e hipotireoidismo permanente é estabelecido. Nos casos em que não há captação de radiofármaco e a ultra-sonografia revela uma glândula normal, pode tratar-se de defeito do transporte de iodo, bloqueio por anticorpos maternos ou eventualmente de defeito do receptor do TSH. Cintilografia normal ou presença de bócio podem ser indicativos de defeito da síntese de HT. Os defeitos do sistema da peroxidase podem ser detectados com o teste de perclorato. O diagnóstico diferencial em pacientes com teste de perclorato positivo deve incluir exposição a drogas que inibem a organificação, como altas doses de iodo, drogas antitireoidanas e bociogênicas (FISHER, 2002). Crianças com cintilografia normal ao nascimento, que não se encaixam em nenhuma das categorias acima, podem ser portadoras de hipotireoidismo transitório, devendo ser reavaliadas após dois a três anos de idade (GRÜTERS et al., 1994; AMERICAN ACADEMY..., AMERICAN THYROID..., LAWSON WILKINS, 2006).

Quanto aos riscos, existe ainda a possibilidade, nos primeiros meses de vida, de um pequeno risco de exposição à radiação, principalmente se altas doses de ^{131}I são administradas. O tratamento nunca deve ser atrasado para realização da cintilografia. Se necessário, a investigação pode ser adiada até a criança completar 2-3 anos de idade, quando o tratamento pode ser suspenso por 30 dias, sem riscos de dano ao SNC (FISHER, 1991; WORKING GROUP..., 1999; AMERICAN ACADEMY..., AMERICAN THYROID..., LAWSON WILKINS, 2006).

A ultra-sonografia não deve ser usada como método único de investigação de pacientes com HC, pois pode não identificar tecidos tireoidianos ectópicos. Pode ser útil na investigação complementar de pacientes com hipotireoidismo e captação de radioiodo ausente (MUIR et al., 1988; DE BRUYN et al., 1990; LaFRANCHI, 1999).

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

Para alguns autores, a avaliação da idade óssea ao nascimento (medida pela superfície da epífise femoral distal por meio de radiografia simples de joelho) pode ser útil como um possível sinal de hipotireoidismo intra-uterino e indicador de prognóstico (VIRTANEN e PERHEENTUPA, 1989; HEYERDAHL, KASE e STAKE, 1994; FISHER, 2002).

Em determinadas situações, como consangüinidade, ocorrência de vários casos na mesma família ou associação com malformações somáticas, recomendam-se investigações adicionais para mutações genéticas específicas em laboratórios especializados (WORKING GROUP..., 1999).

O desenvolvimento mental deve ser avaliado periodicamente por psicólogo treinado, e os resultados obtidos devem ser comparados com grupo controle. Como a prevalência de déficit auditivo é cerca de 10 vezes maior em crianças com HC, a detecção de problemas por emissões otoacústicas é altamente recomendada até o

terceiro mês de vida com o objetivo de evitar dificuldade no desenvolvimento da linguagem (WORKING GROUP..., 1999).

2.1.5 Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com HC

O tratamento do HC deve ser considerado uma emergência pediátrica, devido à influência do início do tratamento no desenvolvimento psicomotor dos pacientes. A preparação hormonal de escolha é a levotiroxina (*l*-T₄), já que a maior parte do hormônio tireoideano nas células do SNC é derivada da conversão local de T₄ em T₃. A dose inicial recomendada de *l*-T₄ é de 10-15µg/kg/dia, desde 1989, com o objetivo de normalizar os níveis sanguíneos de T₄ o mais rapidamente possível (FISHER e FOLEY, 1989; GRÜTERS, JENNER e KRUDE, 2002; AMERICAN ACADEMY..., AMERICAN THYROID..., LAWSON WILKINS, 2006). O T₄ sérico deve ser mantido no limite superior do normal nos três primeiros anos de vida, entre 10 e 16µg/dL (130 a 206nmol/L), o T₄ livre entre 1,4 e 2,3ng/dL (18 a 30pmol/L). O TSH deve ser mantido abaixo de 10mU/L nos primeiros seis meses de vida e, posteriormente, entre 0,5 e 5,0mU/L. O tratamento deve ser monitorado clinicamente e com dosagens de T₄ e TSH duas e quatro semanas após o início do tratamento, a cada 1 a 2 meses no primeiro ano de vida, a cada 2 a 3 meses entre 1 e 3 anos, e a cada 3 a 12 meses até que o crescimento esteja completo (LaFRANCHI, 1999; WORKING GROUP..., 1999; AMERICAN ACADEMY..., AMERICAN THYROID..., LAWSON WILKINS, 2006;).

Alguns autores têm observado que os pacientes tratados com doses altas de *l*-T₄ apresentam níveis suprafisiológicos de T₄ e irritabilidade nos primeiros meses de vida. Entretanto, observou-se que o desenvolvimento intelectual desses pacientes também é melhor, comparando-se com pacientes que haviam iniciado o tratamento com doses menores (ROVET, EHRLICH e SORBARA, 1989; HEYERDAHL, KASE e LIE, 1991; ROVET e 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 recentes têm mostrado que essas diferenças são menos significativas quando o tratamento é iniciado mais precocemente (até 2 semanas de vida) e com doses adequadas de $L-T_4$ (10-15 μ 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 e KRUDE, 2002; SIMONEAU-ROY et al., 2004).

O HC continua sendo um desafio para os pediatras, aos quais compete assegurar que as amostras de sangue para os testes de triagem neonatal sejam enviadas ao laboratório sem atraso, e que os pacientes detectados sejam prontamente avaliados e tratados adequadamente (VAN VLIET, 1999).

2.2 CRESCIMENTO NA INFÂNCIA

2.2.1 Crescimento Normal

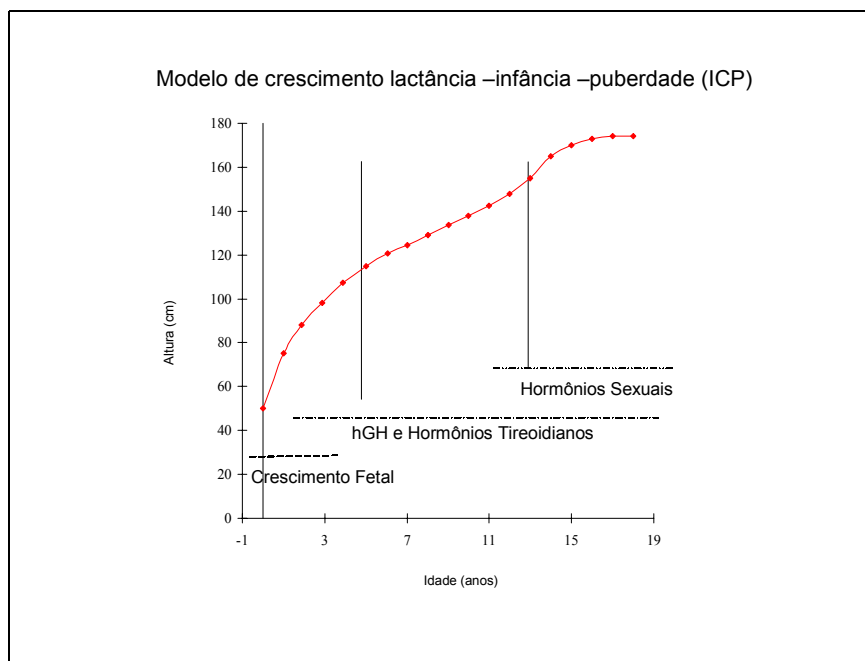
O crescimento é um processo complexo e envolve a interação de diversos fatores. O desenvolvimento morfológico como um todo, os índices de divisão celular em diferentes órgãos e sistemas em diferentes momentos e o resultado final, são determinados pela composição genética do indivíduo interagindo com fatores externos complexos, tais como nutrição e condições psicossociais.

É difícil caracterizar a verdadeira natureza do crescimento estatural linear, se ocorre como um processo contínuo ou por períodos de aceleração alternados com parada de crescimento. Apesar de o processo de crescimento ser multifatorial e complexo, as crianças normalmente crescem de maneira previsível. Desvios do padrão de crescimento podem ser a primeira manifestação de uma ampla variedade de doenças endócrinas e não endócrinas. Avaliação freqüente e precisa do crescimento é de importância primária no cuidado das crianças (REITER e ROSENFELD, 2002).

O crescimento ocorre em ritmos diferentes durante a vida intra-uterina, infância precoce (lactância), média e puberdade. Após o nascimento é observada uma alta velocidade de crescimento com rápida desaceleração por volta dos 3 anos, seguida por um período com velocidade de crescimento mais baixa e lenta desaceleração até a puberdade. A puberdade inicia com um aumento agudo na velocidade de crescimento e, após este pico, ocorre desaceleração até a parada de crescimento, que acontece após a fusão das placas epifisárias dos ossos longos e vértebras. A média de crescimento pré-natal é de 1,2 a 1,5cm/semana. Nos primeiros 2 anos de vida a velocidade de crescimento média é de 15cm/ano e diminui para 6cm/ano no meio da infância. O crescimento puberal inicia mais cedo nas meninas, geralmente dois anos antes, numa época em que a velocidade de crescimento está em torno de 5,5cm/ano. Este fato, associado a uma velocidade de crescimento 2cm/ano maior durante o estirão puberal dos meninos, explica, teoricamente, a diferença média de 13cm entre homem e mulher, usada para calcular o alvo parental (KARLBERG, 1989a; REITER e ROSENFELD, 2002; ZEFERINO et al., 2003).

Karlberg et al. desenvolveram um modelo em que a curva de crescimento linear normal é decomposta em três fases aditivas e parcialmente superponíveis, chamado modelo de crescimento lactância/infância/puberdade (*infancy/childhood/puberty – ICP*) (gráfico 1). Em contraste com os outros modelos matemáticos para o crescimento humano, este é mais analítico do que descritivo. O modelo também fornece valores de referência para o crescimento total e de cada fase. A fase lactância (*infancy*) inicia no meio da gestação e desacelera rapidamente aos 3-4 anos de idade; a fase infância (*childhood*) inicia aos 6 meses e desacelera lentamente no início da adolescência; e a fase puberal, com formato sigmóide, inclui o estirão de crescimento puberal (*puberty*) (KARLBERG et al., 1987a; KARLBERG et al., 1987b; KARLBERG, 1989b; REITER e ROSENFELD, 2002).

GRÁFICO 1 - ESTATURA DE UM MENINO SAUDÁVEL TÍPICO DO NASCIMENTO ATÉ A MATURIDADE



FONTE: Karlberg (1989b)

NOTA: Os hormônios mais importantes envolvidos na regulação do crescimento linear estão indicados

Concomitâncias hormonais têm sido sugeridas para essas três fases: o componente lactância parece ser independente do GH (*Growth hormone* - hormônio do crescimento) e representa a continuação do “crescimento fetal”; na infância haveria predomínio de hormônio tireoidiano e GH e na puberdade, predomínio do GH e esteróides sexuais. O início do componente infância provavelmente define a idade em que o GH começa a ter influência significativa no crescimento linear. Entretanto, a interação dos eixos GH-IGF (*Insulin-like growth factor* - fator de crescimento insulina-símile), esteróides gonadais e tiroxina é complexa, e a tentativa de definir a predominância de um hormônio em qualquer uma das fases é muito simplista (REITER e ROSENFELD, 2002).

Durante o período que precede o início do componente infância, a maioria das crianças (83%) tem uma desaceleração não-linear do componente lactância. No momento de início do componente infância a maioria das crianças (76%) mostra um aumento abrupto da velocidade de crescimento. Um padrão brando foi mais comum

em crianças com início precoce do componente infância do que naquelas com início mais tardio. Em virtude da característica de desaceleração do componente lactância, o início tardio do componente infância é mais fácil de identificar do que o início precoce. Meninas têm início mais precoce (8,13 meses) do componente infância do que meninos (8,86 meses), fato que provavelmente está relacionado à velocidade de crescimento inicial mais baixa do seu componente lactância. O início do componente infância parece ser claramente relacionado à magnitude do componente lactância, mas não a outros fatores, como sazonalidade, grupo social, estatura dos pais ou idade da suspensão do aleitamento materno (KARLBERG et al., 1987a).

Cerca de 2/3 das crianças normais cruzam percentis das curvas de crescimento linear nos primeiros 12 a 18 meses de vida (SMITH, 1977¹, citado por KARLBERG et al., 1987a). Considerando-se o modelo ICP, este fenômeno provavelmente está relacionado à mudança gradual da influência do componente lactância para o componente infância nesse período (KARLBERG et al., 1987a).

O segundo ano de vida é dependente dos componentes lactância e infância. A maioria das crianças (75%) exibe uma taxa de crescimento constante, enquanto outras podem ter crescimento mais variável. Entre 6 e 18 meses algumas crianças demonstram grande aumento da velocidade de crescimento por um período de 3-9m imediatamente após o início do componente infância. Crianças com início tardio do componente infância tem maior variação de crescimento no segundo ano (KARLBERG et al., 1987a).

No terceiro ano de vida o crescimento é mais estável, o componente lactância virtualmente desapareceu e o crescimento é atribuído principalmente ao componente infância (KARLBERG et al., 1987a).

Em 1971 Marshall descreveu a variação sazonal da velocidade de crescimento em crianças de 7 a 10 anos e notou um maior ganho de estatura durante a primavera e

¹SMITH, D. W. **Growth and its disorders**: Major problems in clinical paediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders, 1977. v.15.

o verão do que no outono e inverno (MARSHALL, 1971² citado por KARLBERG et al., 1987a). Um padrão similar foi encontrado no estudo de Karlberg et al. no segundo ano de vida, mas não nos primeiros seis meses. A velocidade de crescimento entre 4 e 7 anos não está relacionada com o ganho nos primeiros seis meses, mas sim com a velocidade de crescimento no segundo ano de vida. O ganho relacionado ao componente infância parece ser independente da magnitude do componente lactância (KARLBERG et al., 1987a).

Em cerca de 2/3 das crianças saudáveis observa-se uma pequena aceleração do crescimento entre 7-8 anos de idade, chamado de estirão de crescimento leve (*mid-growth spurt*), que pode ser mais evidente pela desaceleração da velocidade de crescimento antes da puberdade. Este fato parece estar relacionado à secreção de andrógenos adrenais (GASSER et al., 1985³ citado por KARLBERG et al., 1987b).

A maior parte das curvas de crescimento é transversal e não considera a variação individual do momento de início da puberdade. O uso do modelo ICP permite avaliar o crescimento pré-puberal e o início da puberdade, independente da idade de início desta. O início da puberdade ocorre cerca de dois anos antes do pico da velocidade de crescimento puberal (KARLBERG et al., 1987b).

A interpretação do padrão de crescimento de acordo com o modelo ICP fornece um instrumento valioso para detecção e entendimento dos distúrbios do crescimento. Após 6 meses de idade, um aumento no comprimento maior que 0,2 DP por 3 meses, baseado no componente lactância, corresponde, em 90% das crianças saudáveis, ao início do componente infância (KARLBERG et al., 1987a). O início após 12 meses de vida não ocorre em crianças saudáveis e indica distúrbio no processo de crescimento (KARLBERG, JALIL e LINDBLAD, 1988). No segundo ano de vida, o comprimento atingido em seis meses, não deverá aumentar mais do que 1 DP.

²MARSHALL, V. A. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. **Arch Dis Child**, v.46, p.44-20, 1971.

³GASSER, T. et al. An analysis of the mid growth and adolescent spurts of height based on acceleration. **Ann Human Biol**, v.12, p.129-48, 1985.

Flutuações sazonais e efeitos irregulares do início do componente infância podem causar variações, que podem ser minimizadas calculando-se a velocidade de crescimento por um período maior do que 12 meses. Entre 2 e 3 anos, com a redução gradual da influência do componente lactância, uma mudança acima de 0,75 DP indica crescimento anormal, relacionado somente ao componente infância (KARLBERG et al., 1987a).

2.2.2 Gráficos de Crescimento

A avaliação do crescimento é uma prática pediátrica comum em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, é uma parte rotineira das clínicas pediátricas, enquanto nos países em desenvolvimento, o crescimento é monitorado para detectar e intervir quando uma criança tem falência de crescimento. Em nível populacional, os levantamentos antropométricos são utilizados para medir a prevalência de subnutrição ou sobrepeso e identificar grupos com maiores necessidades nutricionais e de saúde. Estas aplicações dos indicadores de crescimento são baseadas no pressuposto de que a avaliação do crescimento é o que melhor define a saúde e o estado nutricional das crianças (ONIS, WIJNHOFEN e ONYANGO, 2004).

A interpretação do crescimento de uma criança é baseada em seleções *a priori* de indicadores antropométricos de uma população de referência e em pontos de corte para classificar as crianças de acordo com graus variáveis de subnutrição ou sobrepeso (REITER e ROSENFELD, 2002; ONIS, WIJNHOFEN e ONYANGO, 2004).

Os padrões ou curvas de referência podem ser construídos de duas formas: pelo método transversal ou longitudinal. O método transversal é mais rápido, as curvas são construídas a partir de medidas tomadas uma única vez, de uma amostra de uma determinada população ou país, e a partir daí elabora-se a distribuição dos valores médios e de dispersão. As curvas do *National Center for Health Statistics* - Centro Nacional para Estatísticas de Saúde (NCHS) e as de Marques et al. foram construídas desta forma (HAMILL et al., 1979; MARQUES et al., 1982; ZEFERINO et al., 2003).

No método longitudinal os dados são tomados de um mesmo grupo de indivíduos, do nascimento até a idade adulta. Este método permite elaborar curvas de velocidade de crescimento, que é o melhor parâmetro para avaliar se uma criança está crescendo adequadamente (TANNER e WHITEHOUSE, 1976).

Onis, Wijnhoven e Onyango, em 2004, para estudar os métodos de avaliação de crescimento em nível mundial, enviaram questionários aos Ministérios da Saúde de 202 países e territórios solicitando informações sobre gráficos de crescimento usados em programas nacionais, dos quais 88% responderam ao questionário. Todos os países usavam gráfico de peso/idade, sendo que em 56% deles, este era o único índice usado. A referência mais usada (em 68%) foi a do NCHS. A maioria dos países europeus usava padrões locais. O crescimento era classificado em percentis em 63% dos gráficos, enquanto 20% usavam escore Z. Outro aspecto importante é que somente 29% dos países usavam gráficos para crianças acima de 6 anos de idade. Os questionários apontaram que os profissionais de saúde em geral têm dificuldade em interpretar os gráficos e determinar ações apropriadas para cada caso, mostrando a necessidade de treinamento para interpretar as curvas e o conceito de criança em risco.

2.2.2.1 Gráficos do NCHS/1977 e CDC/2000

Em 1978, a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization- WHO*) recomendou que os gráficos de crescimento do NCHS/CDC (Centro de Controle de Doenças - *Center for Disease Control*) fossem utilizados como referência internacional. Os gráficos publicados em 1977 estão sendo gradativamente substituídos pelos gráficos publicados em 2000 (KARLBERG, CHEUNG e LUO, 1999; OGDEN et al., 2002; ONIS, WIJNHOVEN e ONYANGO, 2004).

Muitos serviços de endocrinologia pediátrica nos EUA ainda usam os gráficos do NCHS de 1977. As limitações epidemiológicas desses gráficos são decorrentes do fato de que os dados foram derivados de um estudo de um grupo de indivíduos, que eram predominantemente brancos, alimentados com fórmula artificial, de classe

média do sudoeste de Ohio. Os dados empregados para crianças mais velhas vieram de levantamentos de saúde realizados de 1963 a 1974.

O NCHS, agora parte do CDC, forneceu um conjunto de 16 novos gráficos (8 para meninos e 8 para meninas) representando revisões de 14 gráficos já existentes e gráficos para índice de massa corporal (IMC) dos 2 aos 20 anos. Os gráficos atuais mostram pequena mudança da estatura média nos últimos 25 anos, apesar da percepção de que as crianças de hoje são maiores do que aquelas de décadas atrás.

Esses gráficos apresentam os percentis 5.^o, 10.^o, 25.^o, 50.^o, 75.^o, 90.^o e 95.^o de crianças americanas normais. Porém, existem limitações quando esses gráficos são utilizados para uma determinada criança. Primeiro, porque não definem satisfatoriamente crianças abaixo do 5.^o ou acima do 95.^o percentil, que são as crianças nas quais é mais crítico definir o grau de afastamento dos percentis normais de crescimento; segundo, porque como são dados transversais, o escore de desvio padrão (SDS) da infância não é diretamente comparável com SDS durante a adolescência, quando a variação da velocidade de crescimento e tempo de maturação podem ser grandes (OGDEN et al., 2002; REITER e ROSENFELD, 2002).

Os dados do NCHS são úteis em computar SDS. Desta forma, uma criança baixa pode ser descrita, por exemplo, como -4,2 ou -2,5 SDS do normal.

O SDS (ou escore Z) de estatura é calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{SDS} = \frac{\text{estatura da criança} - \text{estatura média para crianças normais da mesma idade e sexo}}{\text{DP (desvio-padrão) da estatura para criança da mesma idade e sexo}}$$

Os gráficos de crescimento CDC/2000 são um aperfeiçoamento dos gráficos de crescimento do NCHS/1977. Esses gráficos podem ser encontrados na Internet (www.cdc.gov/growthcharts) e no programa software do CDC Epi Info (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA), pelos quais tanto os percentis como escore Z podem ser calculados. Ao contrário dos gráficos NCHS/1977, os gráficos CDC/2000 são baseados em amostras de indivíduos de 2 meses a 20 anos e incluem

uma combinação de crianças alimentadas com leite materno e com fórmula artificial. Também não existe disjunção entre os gráficos peso/comprimento e peso/estatura ou comprimento/idade e estatura/ idade nos gráficos CDC/2000 (OGDEN et al., 2002).

Curvas de crescimento específicas foram desenvolvidas para várias condições clínicas e síndromes (Síndrome de Turner, acondroplasia, Síndrome de Down), associadas com déficit de crescimento. Estas curvas são úteis para avaliar o crescimento de crianças com estas condições clínicas, e os desvios das curvas específicas sugerem a possibilidade de uma segunda doença subjacente (REITER e ROSENFELD, 2002).

2.3 CRESCIMENTO NO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

2.3.1 Hormônios Tireoidianos e Metabolismo Ósseo

Os HT contribuem de forma importante para o crescimento pós-natal, ainda que, assim como o GH, tenha pouca importância no crescimento do feto (REITER e ROSENFELD, 2002). Os HT agem primariamente na ossificação endocondral, crescimento linear e maturação dos centros de crescimento epifisários e são necessários para ordenação do crescimento e diferenciação óssea (LARSEN e DAVIES, 2002). A ossificação intra-membranosa também é influenciada pelos HT (HARVEY et al., 2002; MURPHY e WILLIAMS, 2004).

Diferentes mecanismos de ação dos HT sobre o tecido ósseo já foram propostos e foram recentemente revisados por Harvey et al. (2002) e Bassett e Williams (2003). T_3 influencia a produção de citocinas, fatores de crescimento e marcadores da remodelação óssea e seus receptores nucleares ($TR\alpha$ e $TR\beta$) podem ser encontrados em osteoblastos, células estromais da medula óssea e condrócitos da placa de crescimento (MURPHY e WILLIAMS, 2004; ROBSON et al., 2000). O $TR\alpha$ se expressa em níveis cerca de dez vezes maiores que o $TR\beta$ no tecido ósseo, tendo função predominante no esqueleto (BASSETT e WILLIAMS, 2003; MURPHY e WILLIAMS, 2004). Na cartilagem de crescimento, T_3 inibe a proliferação de condrócitos,

mas estimula a diferenciação hipertrófica, síntese de matriz, mineralização e angiogênese. Estimula a proliferação, a diferenciação e a apoptose osteoblástica e aumenta a síntese de IL-6, prostaglandinas e ligante do receptor ativador do fator nuclear (*Receptor activator of nuclear factor- κ B -ligand* - RANKL) pelos osteoblastos, o que estimula a osteoclastogênese (ROBSON et al., 2000; HARVEY et al., 2002; BASSETT e WILLIAMS, 2003).

Os HT também estimulam a síntese e a secreção de GH pela hipófise, sendo necessários para o efeito do GH e do IGF-1 na maturação esquelética. Efeito direto sobre a produção de IGF-1 foi sugerida por Marek et al., que demonstraram que os níveis de IGF-1 aumentavam quando havia excesso de HT, diminuía na sua deficiência e se normalizavam quando o eutireoidismo era restabelecido. No entanto, não existem evidências de que os efeitos dos HT sobre o tecido ósseo sejam mediados pelo GH, uma vez que o tratamento somente com GH não recupera o crescimento das crianças com hipotireoidismo (MAREK et al., 1981; MOSEKILDE, ERIKSEN e CHARLES, 1990). A falência do crescimento é causada por um prejuízo generalizado da síntese protéica e uma redução da secreção espontânea ou estimulada de GH e redução a síntese de IGF-1 (REITER e ROSENFELD, 2002; LARSEN e DAVIES, 2002).

Em lactentes com HC a maior parte dos estudos mostra níveis baixos de IGF1, que aumentam com o tratamento (PURANDARE et al., 2003). Entretanto, Cassio et al., em 1998, avaliaram 19 lactentes com HC e encontraram níveis de IGF-1 pré-tratamento semelhantes aos controles, sem aumento com o tratamento com *L*-T₄, além de níveis baixos de GHBP (*GH binding protein* - proteína ligadora do GH), que aumentaram com o tratamento, mas que permaneceram baixos em relação às crianças normais. Estes autores sugerem que a produção intra-uterina de IGF-1 parece ser independente dos níveis de GHBP e parcialmente afetada pela função tireoidiana fetal (já que os pacientes com HC mais grave tinham níveis de IGF-1 mais baixos). Sugerem também que o HC induziria mudança na expressão do GHBP, com início na vida fetal e que o tratamento precoce e adequado poderia reverter esta

condição. Resultados semelhantes foram encontrados por Kandemir, Yordam e Oguz em 1997, que não encontraram diferença nos níveis de IGF-1 e IGFBP3 (*Insulin-like growth factor binding protein* - proteína ligadora do fator de crescimento insulina-símile) entre os pacientes com HC no primeiro mês de vida e os controles.

2.3.2 Crescimento de Crianças com HC Diagnosticado Tardamente

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

A deficiência de HT no início da vida leva ao atraso na maturação óssea e a deformidades dos centros de ossificação epifisários, que adquirem aspecto pontilhado (disgenesia epifisária). Ocorre falência do crescimento linear com membros desproporcionalmente pequenos em relação ao tronco (REITER e ROSENFELD, 2002; LARSEN e DAVIES, 2002). O atraso do crescimento já se torna evidente nas primeiras semanas de vida, de modo que o crescimento linear é considerado o indicador clínico mais sensível e precoce do HC (LÉGER e CZERNICHOW, 1989).

Outra manifestação característica é o atraso da maturação esquelética, que provavelmente é um efeito do hipotireoidismo fetal (HEYERDAHL, KASE e STAKE, 1994). Este atraso na maturação esquelética, avaliado pela ausência das epífises do joelho, é mais frequentemente visto nos recém-nascidos do sexo masculino do que nos do sexo feminino (VAN VLIET et al., 2003). Nos ossos longos, poderá haver espessamento da camada cortical, com conseqüente estreitamento da zona medular, desenvolvimento de centros de ossificação acessórios e linhas

transversais semelhantes às linhas de remissão do crescimento vistas em algumas doenças que levam ao atraso do crescimento (SETIAN, 2002).

O tratamento com HT resulta em recuperação do crescimento, o qual é tipicamente acompanhado de rápida maturação esquelética, causando fusão precoce de epífises e potencial comprometimento da estatura adulta. Isto foi demonstrado por Rivkees, Bode e Crawford em 1988, que avaliaram o crescimento de 24 pacientes com hipotireoidismo primário adquirido e observaram que nos primeiros 18 meses após o início do tratamento, a maturação esquelética foi mais rápida do que o crescimento estatural. Este achado foi independente do desenvolvimento puberal. O déficit de estatura final correlacionou-se com a duração do hipotireoidismo antes do tratamento, sugerindo que a resposta esquelética aos HT é exagerada no hipotireoidismo (RIVKEES, BODE e CRAWFORD, 1988; REITER e ROSENFELD, 2002).

Em pacientes com HC tratado tardiamente a recuperação do crescimento ocorre parcialmente. A normalização só é completa nas crianças tratadas antes de 1 ano de idade (BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985).

2.3.3 Crescimento de Crianças com HC Diagnosticado por Triagem Neonatal

Os primeiros estudos que avaliaram o crescimento dos pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal relatavam crescimento normal nos primeiros anos de vida (HULSE et al., 1982; BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985; MOSCHINI et al., 1986). Entretanto, em 1989, Léger e Czernichow avaliaram o crescimento nas primeiras semanas de vida de 46 crianças com HC tratadas em média com 23 dias de vida e observaram que os pacientes nascem com peso e comprimento normais, porém nas primeiras semanas já existe diminuição da velocidade de crescimento, que é mais intensa nas crianças com agenesia de tireóide e com níveis de T₄ mais baixos, mostrando que o crescimento é dependente do HT imediatamente após o nascimento. O atraso na maturação óssea está presente já ao nascimento. De acordo com esses achados, os HT têm um papel importante na maturação óssea na vida pré e pós-

natal, mas parecem controlar o crescimento somente na vida pós-natal. A deficiência de HT tem efeitos diferentes na cartilagem epifisária e placa metáfisária na vida fetal e pós-natal.

Aronson et al. (1990) encontraram atraso no crescimento das crianças com HC com 1 ano de idade, além da correlação negativa entre o percentil de estatura aos 6 anos e a duração pós-natal do HC, medida pelo número de dias para atingir níveis adequados de T_4 . Entretanto, os autores observaram que as crianças tratadas precocemente apresentavam crescimento normal e previsão de estatura final dentro da estatura alvo.

Grant (1994) avaliou dados de crescimento de 361 crianças com HC até os 4 anos de idade e comparou com os valores de crianças inglesas normais. Encontrou diminuição da estatura com 1 ano de idade em meninos e com 2 anos nas meninas com forma mais grave de HC. Estas diferenças foram atribuídas a problemas técnicos, já que o estudo foi baseado em dados fornecidos por diferentes serviços. Entretanto, aos 3 e aos 4 anos a estatura média, tanto de meninas como de meninos, não era diferente da população normal, independente da gravidade da doença.

Heyerdahl et al., em 1997, descreveram redução da velocidade de crescimento entre 6 e 12 meses, seguido por um aumento após 12 meses. Estes autores sugerem que os hormônios tireoidianos são essenciais para o início normal do componente infância do modelo de crescimento ICP e que as crianças com HC teriam um atraso no início deste componente. Este atraso foi mais acentuado nas crianças que iniciaram o tratamento mais tarde. Achados semelhantes foram relatados por Morin et al. (2002), que observaram estatura abaixo da média em meninos aos 6 e aos 12 meses.

Vários autores relataram estatura final normal dos pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal (DICKERMAN e DE VRIES, 1997; SALERNO et al., 2001; BAIN e TOUBLANC, 2002; ADACHI, ASAKURA e TACHIBANA, 2003). Dickerman e De Vries, em 1997, observaram que há uma correlação positiva entre estatura adulta e a dose de $l-T_4$ durante os primeiros 6 meses de vida, sugerindo que doses altas de $l-T_4$ e tratamento precoce são importantes não somente para o desenvolvimento

psicomotor, mas também para alcançar a estatura adulta normal. Entretanto, Salerno et al., em 2001, não mostraram correlação entre a estatura final e a gravidade do hipotireoidismo ao diagnóstico, dose inicial de $L-T_4$ e etiologia do HC. Adachi, Asakura e Tachibana (2003) também não encontraram correlação entre a estatura final de 18 pacientes com HC e idade de início do tratamento, TSH inicial, etiologia, ou qualidade do tratamento no primeiro ano de vida.

2.3.4 Alterações do Peso e IMC no HC

Aumento do IMC das crianças com HC diagnosticadas por triagem neonatal em relação às crianças normais foi observado por vários autores, em diferentes idades. Grant, em 1994, comparando o IMC dos pacientes com HC com padrões de crianças francesas até os 4 anos de idade, observou que a média do IMC de meninos e meninas com HC era maior em todas as idades, exceto em meninos com 1 ano de idade. Salerno et al., em 2001, também observou IMC acima do percentil 95 até 6 anos de idade em 45 pacientes com HC tratados em média desde 25 dias de vida. Wong, Ng e Didi, em 2004, demonstraram que os pacientes com HC têm escore Z do IMC acima da média em todas as idades até os 10 anos.

2.3.5 Alterações do Perímetro Cefálico no HC

O HC está associado ao aumento do PC já ao nascimento e com tendência a aumento posterior se o tratamento for tardio. Aparentemente, a deficiência de HT tem um efeito oposto no crescimento da calota craniana e no crescimento dos ossos longos. Em crianças normais, o tamanho da cabeça está relacionado ao desenvolvimento do cérebro no período pré-natal e nos primeiros 2 anos de vida. Atraso na maturação do SNC causado por má nutrição pré ou pós-natal imediata ou outros distúrbios resultam em diminuição do PC. A deficiência de HT causa desorganização e diminuição de crescimento dos neurônios e diminuição da mielinização. A macrocefalia pode ser explicada pelo aumento da calota craniana causada pela diminuição da base do

crânio, independente do tamanho do cérebro, e na ausência de hidrocefalia. A diminuição da ossificação endocondral observada no HC não afeta só os ossos longos, mas também a base cartilaginosa do crânio. O crescimento desta parte é responsável pela maior parte do crescimento do crânio. O hipotireoidismo leva à diminuição da base do crânio e retração da ponte nasal, conforme descrito em pacientes não tratados. O crescimento da base do crânio é independente do tamanho do cérebro. Em contraste, o crescimento da calota é principalmente influenciado pelo tamanho do cérebro desde que as suturas não estejam ossificadas e as fontanelas estejam abertas (BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985). Em 1972, Smith e Popich descreveram que os pacientes com HC têm fontanelas maiores e que o fechamento é mais tardio e correlacionado com o atraso na maturação esquelética, concluindo que os pacientes têm início pré-natal de imaturidade óssea que afeta a ossificação endocondral e membranosa. A fontanela aberta no HC facilita o aumento da parte membranosa do crânio, provendo espaço para o crescimento do cérebro, compensando a diminuição do espaço causada pela diminuição da base do crânio. Bucher, Prader e Illig, em 1985, avaliaram 103 crianças com HC, das quais 55 iniciaram o tratamento antes de 22 dias de vida (grupo I), 23 até 1 ano de idade (grupos II e III) e 26 após 1 ano (grupo IV). Observaram aumento do PC nas crianças do grupo I antes do tratamento, com normalização com 1 ano. Nos pacientes do grupo IV o PC estava aumentado e persistiu acima da média até os 8 anos, enquanto que os pacientes dos grupos II e III tinham PC normal. Concluíram que os pacientes tratados precocemente têm normalização do PC, enquanto aqueles tratados tardiamente continuam com PC acima do normal.

Entretanto, outros autores mostraram que mesmo os pacientes tratados precocemente se mantêm com o PC acima da média nos primeiros anos, principalmente aqueles com formas mais graves da doença (HULSE et al., 1982; ARONSON et al., 1990; GRANT, 1994; SIRAGUSA et al., 1996; DUBUIS et al., 1996; CONNELLY et al., 2001; NG, WONG e DIDI, 2004).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, longitudinal com ênfase nos parâmetros antropométricos dos pacientes com HC. O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo originou-se dos pacientes com HC diagnosticado pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado do Paraná até 30/06/05. Foram avaliados 590 prontuários, dos quais 280 foram incluídos no estudo e 310 foram excluídos.

3.1.1 Critérios de Exclusão

- a) Idade cronológica menor de 2 anos até 30/06/05: 87 pacientes.
- b) Hipotireoidismo transitório: 101 pacientes.
- c) Presença de doença associada que pudesse afetar o crescimento: hipóxia perinatal grave, desnutrição e privação psicossocial graves, síndrome genética associada, anemia grave (definida como hemoglobina inferior a 7g/dL), múltiplos internamentos, infecções ou outra endocrinopatia crônica: 18 pacientes.
- d) Prematuridade: 13 pacientes.
- e) Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional: 7 pacientes.
- f) Abandono de tratamento por um período superior a 6 meses: 35 pacientes.
- g) Acompanhamento em outro serviço: 31 pacientes.
- h) Dados insuficientes: 1 paciente.
- i) Tratamento iniciado após 3 meses de idade: 9 pacientes.
- j) Óbito: 8 pacientes.

3.2 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

3.2.1 Metodologia da Triagem Neonatal

O Programa de Triagem Neonatal para HC no Estado do Paraná foi implantado em 1990 pelo Centro de Pesquisas da FEPE, em Curitiba-PR. A amostra de sangue é obtida por punção de calcanhar em papel-filtro (Schleicher & Schuell 2992[®]), pela equipe de enfermagem nos hospitais, no momento da alta hospitalar. Naqueles casos em que a alta hospitalar ocorre antes de 48 horas de vida, o exame é repetido entre o quinto e o sétimo dias de vida nas Unidades de Saúde. As amostras são remetidas via correio, ao Centro de Pesquisas da FEPE. As dosagens de TSH são realizadas em uniplicata, por kit DELFIA[®] hTSH neonatal, por ensaio imunofluorimétrico. No início do programa, o valor de corte considerado era 20mU/L, passando posteriormente para 15 e 10mU/L. Atualmente, repete-se a dosagem nas amostras com valores de TSH acima de 10mU/L (ou acima de 15mU/L quando a coleta foi feita antes de 48 horas de vida). Se o valor for maior do que 30mU/L, a criança é imediatamente convocada para consulta médica. Se for menor do que 30mU/L, é solicitada uma nova amostra. Se na reconvocação o TSH for maior do que 10mU/L, a criança também é encaminhada para consulta. A convocação dos pacientes para consulta é realizada pela equipe de Serviço Social da FEPE.

3.2.2 Seguimento dos Pacientes com HC

Os pacientes com HC detectados pela triagem neonatal desde o início do programa (junho de 1990) até fevereiro de 1993 eram atendidos no ambulatório geral da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFPR. A partir de março de 1993, quando havia 22 pacientes em acompanhamento, foi estabelecido um protocolo (Anexo 2) e um ambulatório específico para atendimento desses pacientes. Implantou-se também um sistema de busca ativa dos pacientes que não compareciam às consultas.

O atendimento inicial dos pacientes compreendeu exame clínico e coleta de sangue para dosagens de TSH e T₄ total (T₃ era dosado até 1996 e T₄ livre passou a ser dosado a partir de março de 2002). Os pacientes iniciavam o tratamento com *l*-T₄ na dose de 10-15µg/kg/dia. Após 30 dias retornavam para verificação do resultado dos exames laboratoriais e avaliação clínica. Com valores de TSH ≥ 10mU/L, mantinha-se o tratamento, e o diagnóstico inicial era de hipotireoidismo congênito confirmado (HCC).

Com valores de TSH < 10mU/L, suspendia-se a medicação por 30 dias, e repetiam-se os exames. Se na repetição os valores de TSH e T₄ fossem normais (TSH < 10mU/L e T₄ > 6,5µg/dL), a medicação era suspensa e os pacientes continuavam o acompanhamento, recebendo alta após pelo menos mais duas dosagens hormonais normais, de acordo com a faixa etária. Estes pacientes recebiam o diagnóstico de hipotireoidismo congênito transitório (HCT). Os pacientes com HCC retornavam mensalmente até 6 meses, bimestralmente de 6 meses a 1 ano, a cada 3 a 4 meses de 1 a 3 anos e semestralmente após esta idade, para monitorar a dose de *l*-T₄, crescimento e desenvolvimento psicomotor. Em função das dificuldades socioeconômicas dos pacientes, os retornos nem sempre puderam obedecer a essa periodicidade.

TSH e T₄ eram determinados a cada 1 ou 2 consultas. A dose de *l*-T₄ era ajustada com o objetivo de manter o T₄ sérico entre 10 e 16µg/dL e o TSH abaixo de 10mU/L nos primeiros 2 anos de vida e de acordo com os sinais e sintomas clínicos e dados antropométricos.

Para confirmação diagnóstica, a partir de 2 anos e 6 meses de idade, os pacientes tiveram a *l*-T₄ suspensa durante 30 dias. Após esse período, foi realizada avaliação clínica, coleta de material para dosagem de T₄ e TSH e cintilografia de tireóide. Outros exames para avaliação etiológica, como ecografia, teste do perclorato, determinação de relação iodo saliva/soro e análise de DNA eram solicitados em casos selecionados.

3.2.3 Avaliação Antropométrica

Em todas as consultas os pacientes eram submetidos à avaliação de peso, estatura e perímetro cefálico por enfermeira treinada. Para obtenção do peso corporal utilizou-se balança da marca Filizola[®] (São Paulo, SP). Para mensurar o comprimento das crianças até 2 anos de idade, utilizou-se estadiômetro de mesa com a criança em decúbito dorsal. Para as crianças maiores de 2 anos, utilizou-se estadiômetro fixo em parede (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation[®], Prior Lake, Minnesota) com precisão de 0,1cm. O perímetro cefálico foi medido desde a crista supra-orbitária na frente até o ponto mais distante do occipúcio atrás. A avaliação da puberdade foi feita de acordo com os critérios de Tanner (TANNER, 1962), e a mensuração do volume testicular pelo orquidômetro de Prader (PRADER, 1966). Foram consideradas púberes as meninas com estágio mamário II (M2) ou maior. Os meninos púberes apresentavam testículos com volume igual ou superior a 4 mL.

3.2.4 Avaliação Laboratorial

As amostras de sangue para dosagem de TSH e T₄, antes do início do tratamento e para ajuste da dose de l-T₄, eram colhidas no dia da consulta, pela manhã, antes da ingestão da l-T₄, ou à tarde, cerca de seis horas após a ingestão de l-T₄. O soro era separado e congelado a -20°C até a realização das dosagens, pelo Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas - UFPR até 1997. O T₄ era determinado por radioimunoensaio (kit DPC[®]) e o TSH, por método imunorradiométrico (kit Serono[®], valor de referência: 0,4 - 4mU/L). A partir de 1996 as dosagens de TSH, T₃ e T₄ 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. T₄ total, T₄ 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 T₄ total (sensibilidade

analítica: 0,3 µg/dL); imunoensaio competitivo análogo para T₄ livre (sensibilidade: 0,18ng/dL) e ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente de duas voltas para TSH (sensibilidade: 0,002mU/L).

Sangue para hemograma era colhido a partir de 6 meses ou antes se houvesse suspeita clínica de anemia. Procedeu-se à determinação de hemoglobina, hematócrito e volume corpuscular médio, na Seção de Hematologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas - UFPR.

A avaliação da maturação esquelética foi feita por RX de mãos e punhos, a partir de 2 anos de idade, conforme os critérios de Greulich e Pyle (1959).

3.2.5 Coleta de Dados

Foram coletados dados dos prontuários em relação a peso, estatura e perímetro cefálico de nascimento, características socioeconômicas (renda familiar per capita e escolaridade dos pais), estatura dos pais, idade de início do tratamento, etiologia do hipotireoidismo e qualidade do tratamento (Apêndice 1).

Os dados de peso, estatura, PC, dose de l-T₄, valores de T₄ total, T₄ livre e TSH foram obtidos na primeira consulta, mensalmente até os 6 meses, aos 9, 12, 18 e 24 meses e após, anualmente, em data próxima do aniversário até os 13 anos de idade.

Classificou-se o nível de escolaridade dos pais em: analfabetos, nível fundamental, médio e superior completo ou incompleto. Entretanto, devido ao pequeno número de pais analfabetos, para fins de análise estatística, eles foram agrupados aos com nível fundamental de escolaridade. Os pais com nível de escolaridade incompleto também foram agrupados àqueles com nível completo de escolaridade. A renda familiar foi classificada de acordo com o número de salários-mínimos (SM) mensais *per capita* no momento da primeira consulta.

Os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade da doença (T₄ total inicial > ou < que 2,50µg/dL); precocidade do início do tratamento (antes ou depois de 30 dias de vida) e qualidade do tratamento (de acordo com o número de

vezes em que foi observada a presença de T₄ total menor do que 10µg/dL até 1 ano e menor do que 8µg/dL acima de 1 ano de idade). Considerou-se o controle laboratorial ótimo quando o paciente não apresentou nenhum valor de T₄ abaixo dos níveis citados, regular quando apresentou pelo menos um, e ruim quando apresentou dois ou mais valores. Os pacientes foram ainda classificados de acordo com a presença de anemia, utilizando-se para interpretação dos parâmetros hematimétricos os valores de referência propostos por Dallman (1977⁴, citado por NATHAN e OSKI, 1992).

3.3 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para o programa Statistica®.

Os escores Z de estatura, peso, PC e IMC foram utilizados para cálculos estatísticos por representarem melhor a condição auxológica dos pacientes nas diferentes idades. Os escores Z foram obtidos por meio do Programa NutStat do Epi Info™ versão 3.3.2 (2005), utilizando-se como referência os dados do NCHS/CDC/2000 (*National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention, 2000*). O PC foi avaliado até os 2 anos de idade. O IMC foi calculado a partir de 2 anos de idade pela fórmula de Quetelet ($IMC = P \div E^2$).

Para efeito de análise estatística foram incluídos todos os 280 pacientes na construção dos gráficos de peso, estatura e PC até os 2 anos de idade e, posteriormente, o maior número disponível em cada grupo etário avaliado até os 13 anos. O mesmo procedimento foi adotado para a correlação do peso, estatura, PC e IMC com as diferentes variáveis. A análise univariada do escore Z de peso e estatura foi realizada até os 8 anos, do IMC dos 2 aos 8 anos e do PC até os 2 anos.

⁴DALLMAN, P. R. In: RUDOLPH, A. (Ed.). **Pediatrics**. 16.ed. New York: Apleton-Century-Crofts, 1977. p.1111.

A idade dos pacientes foi expressa em meses decimais até 1 ano de vida e após em anos decimais.

Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com o tipo da variável (contínua ou categórica) e seu caráter independente ou dependente, de acordo com as análises realizadas.

Para avaliar as possíveis diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica, foram aplicados os testes paramétricos t de *Student* e ANOVA e ANOVA para medidas repetidas, enquanto para as variáveis de distribuição assimétrica foram aplicados os testes de *Mann-Whitney*, de *Wilcoxon*, ANOVA de *Kruskal-Wallis* e ANOVA de *Friedman*.

Para avaliar a diferença entre proporções, considerando o caráter ordinal de pelo menos uma das variáveis, foi aplicado o teste qui-quadrado para tendências lineares.

Para estimar a contribuição das variáveis na determinação do escore Z do peso, estatura e IMC aos 2 e 8 anos foi aplicada a análise multivariada constituída pela regressão múltipla.

Para todos os testes, um nível mínimo de significância de 5% foi considerado, com um poder de teste superior a 95%.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO GERAL

Constituíram a amostra deste estudo duzentos e oitenta pacientes (280), sendo 182 do sexo feminino (65,00%).

O tamanho da amostra para cada avaliação realizada desde o nascimento até os 13 anos de idade está apresentado na tabela 1.

TABELA 1 - TAMANHO DA AMOSTRA PARA AS AVALIAÇÕES DE PESO E ESTATURA EM CADA FAIXA ETÁRIA

| FAIXA ETÁRIA | PESO | ESTATURA |
|-------------------|------|----------|
| Nascimento | 278 | 239 |
| Primeira consulta | 277 | 277 |
| 15 dias | 125 | 123 |
| 1 mês | 241 | 241 |
| 2 meses | 213 | 213 |
| 3 meses | 279 | 279 |
| 4 meses | 139 | 138 |
| 5 meses | 153 | 152 |
| 6 meses | 278 | 277 |
| 9 meses | 278 | 278 |
| 12 meses | 278 | 278 |
| 18 meses | 278 | 278 |
| 24 meses | 280 | 280 |
| 3 anos | 251 | 251 |
| 4 anos | 218 | 218 |
| 5 anos | 182 | 182 |
| 6 anos | 152 | 153 |
| 7 anos | 126 | 125 |
| 8 anos | 104 | 104 |
| 9 anos | 83 | 83 |
| 10 anos | 45 | 45 |
| 11 anos | 31 | 31 |
| 12 anos | 14 | 14 |
| 13 anos | 07 | 07 |

4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS

A distribuição dos pacientes de acordo com a renda familiar encontra-se na tabela 2.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR EM SALÁRIOS-MÍNIMOS (SM) PER CAPITA

| RENDA FAMILIAR ⁽¹⁾ | N | % |
|-------------------------------|-----|--------|
| < 0,5 SM | 103 | 37,18 |
| 0,5 a 1 SM | 81 | 29,24 |
| 1 a 2 SM | 55 | 19,85 |
| > 2 SM | 38 | 13,71 |
| TOTAL | 277 | 100,00 |

(1) Dado não obtido em 3 prontuários.

Os dados de escolaridade dos pais estão apresentadas na tabela 3. Observa-se que a maior parte dos pais e mães não completou o ensino fundamental (antigo primeiro grau).

TABELA 3 - NÍVEL DE ESCOLARIDADE DOS PAIS

| ESCOLARIDADE | PAI ⁽¹⁾ | | MÃE ⁽²⁾ | |
|------------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | N | % | N | % |
| Analfabeto | 08 | 3,11 | 07 | 2,51 |
| Nível Fundamental Incompleto | 147 | 57,19 | 166 | 59,71 |
| Nível Fundamental Completo | 34 | 13,22 | 24 | 8,63 |
| Nível Médio Incompleto | 19 | 7,39 | 18 | 6,47 |
| Nível Médio Completo | 39 | 15,17 | 52 | 18,70 |
| Nível Superior Incompleto | 03 | 1,16 | 02 | 0,71 |
| Nível Superior Completo | 07 | 2,72 | 09 | 3,23 |
| TOTAL | 257 | 100,00 | 278 | 100,00 |

(1) Dado não obtido em 23 prontuários.

(2) Dado não obtido em 2 prontuários.

4.3 DADOS LABORATORIAIS INICIAIS E DURANTE O TRATAMENTO

A avaliação laboratorial inicial revelou médias de T₄ inicial de 3,11µg/dL e de T₄ livre de 0,43ng/dL. Cento e onze crianças (39,64%) apresentavam T₄ inicial inferior a 2,5µg/dL. A mediana de TSH inicial foi de 143,12mU/L (tabela 4).

TABELA 4 - VALORES INICIAIS DE T₄ (µg/dL), T₄ LIVRE (ng/dL) E TSH (mU/L)

| PARÂMETRO | MÉDIA | MEDIANA | DP | MÍNIMO | MÁXIMO | N |
|----------------------|--------|---------|--------|--------|--------|-----|
| T ₄ | 3,11 | 2,07 | 3,03 | 0,00 | 15,50 | 259 |
| T ₄ livre | 0,43 | 0,30 | 0,40 | 0,01 | 1,95 | 28 |
| TSH | 239,40 | 143,12 | 210,96 | 18,49 | 945,00 | 278 |

Os gráficos 2 e 3 ilustram a variação do TSH durante o acompanhamento dos pacientes.

GRÁFICO 2 - VARIAÇÃO DA MEDIANA DO TSH (mU/L) DE 1 A 24 MESES

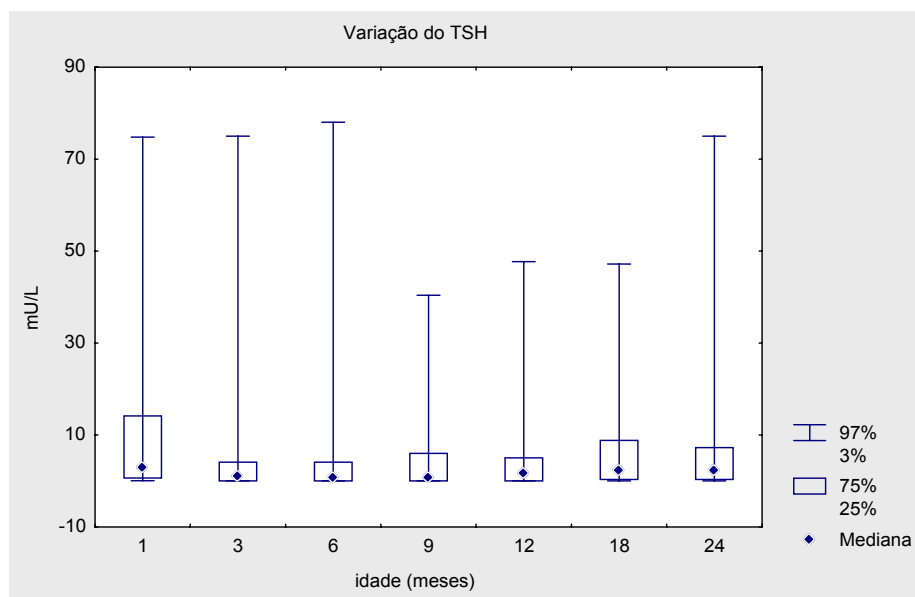
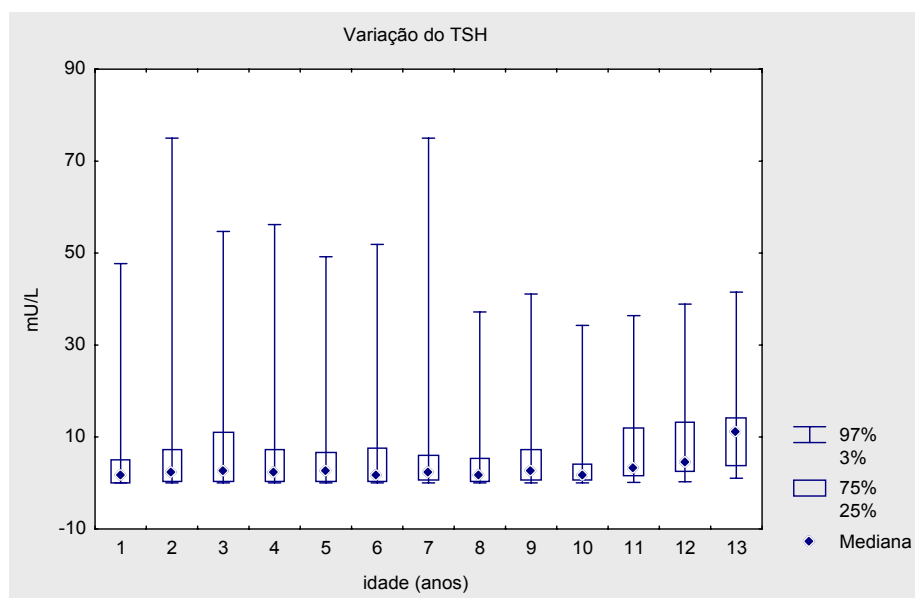


GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO DA MEDIANA DO TSH (mU/L) DE 1 A 13 ANOS



Os gráficos 4, 5, 6 e 7 ilustram as médias \pm DP do T_4 total e T_4 livre nas diferentes idades.

GRÁFICO 4 - VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T_4 ($\mu\text{g/dL}$) DE 1 A 24 MESES

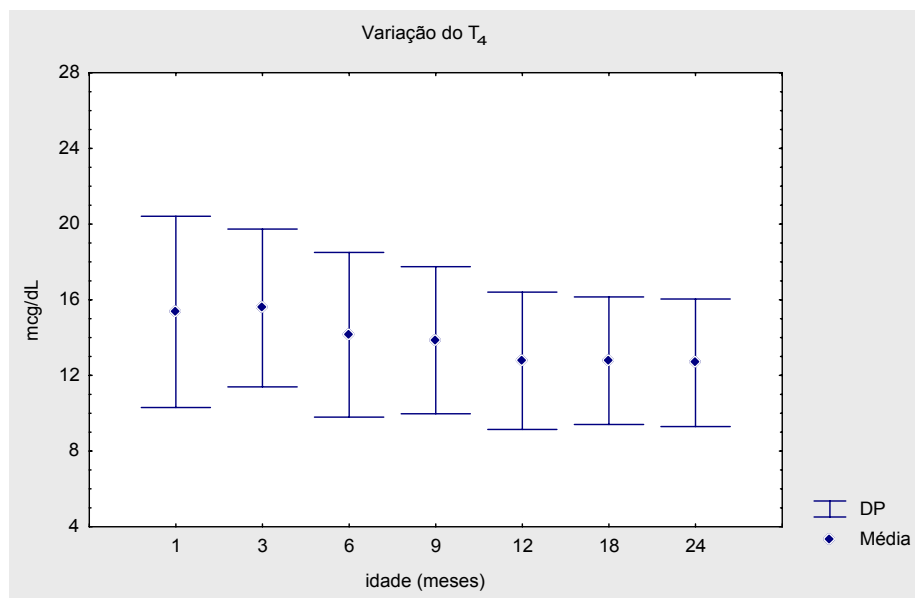


GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T_4 ($\mu\text{g/dL}$) DE 1 A 13 ANOS

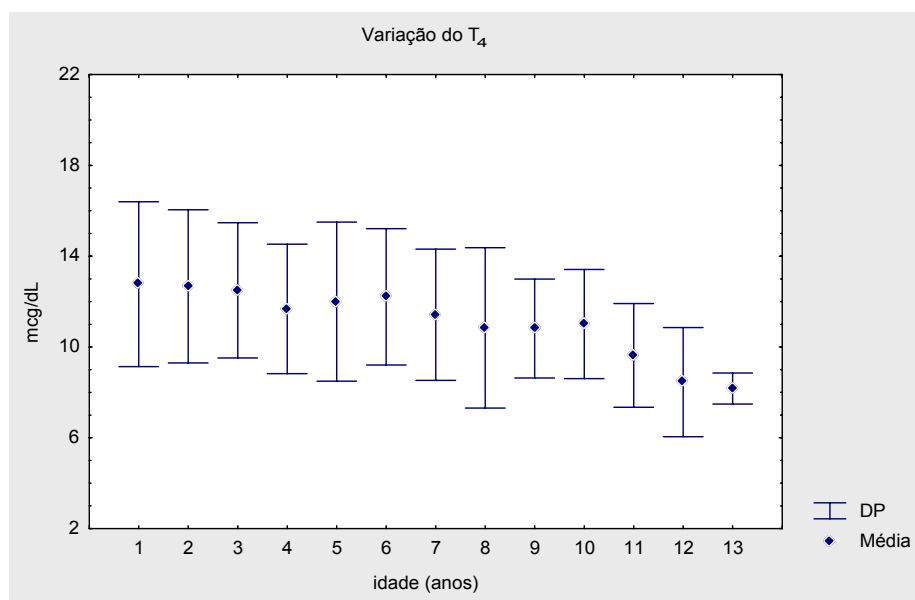
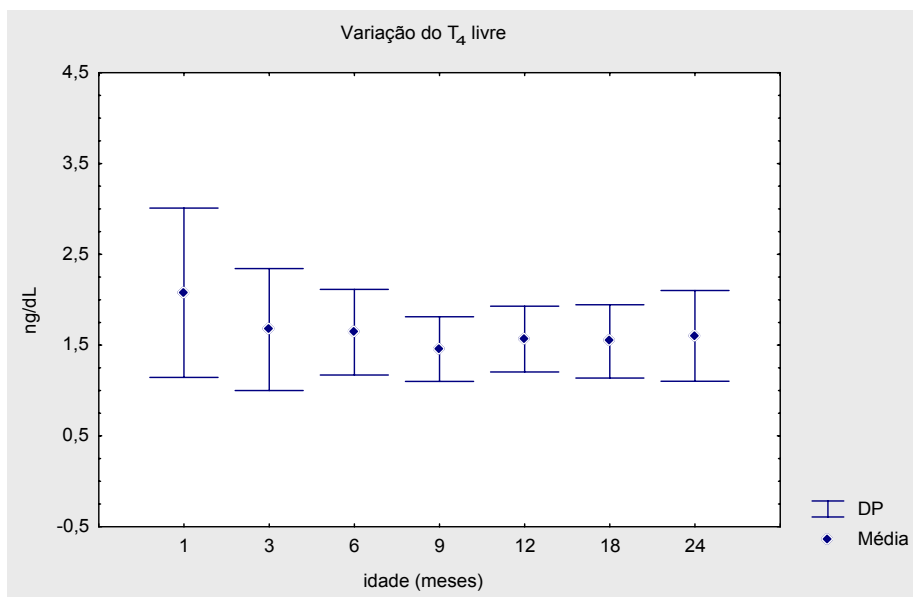
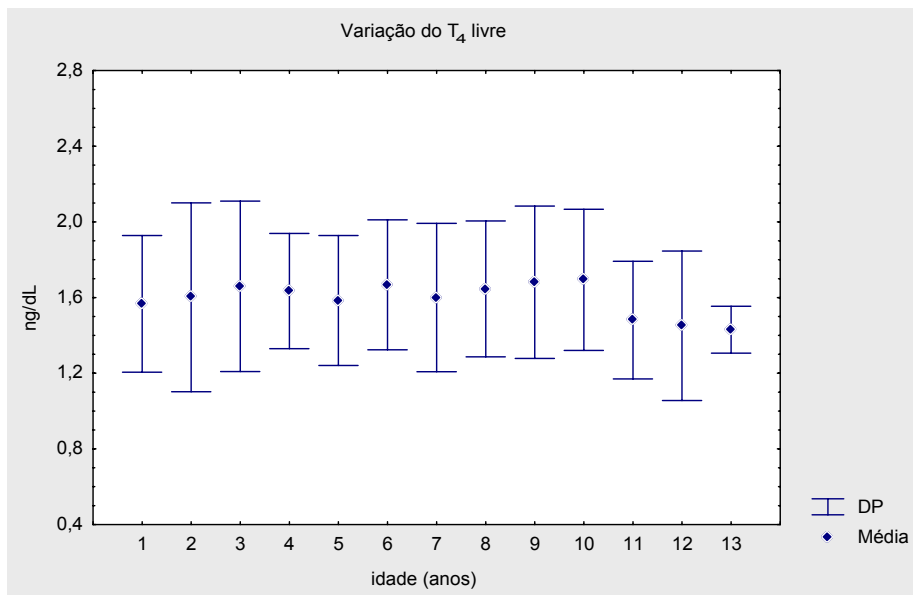


GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T₄ LIVRE (ng/dL) DE 1 A 24 MESESGRÁFICO 7 - VARIAÇÃO DA MÉDIA DO T₄ LIVRE (ng/dL) DE 1 A 13 ANOS

4.4 ETIOLOGIA DO HC

Na tabela 5 estão listadas as etiologias do HC observadas na época da confirmação do diagnóstico.

TABELA 5 - ETIOLOGIA DO HC

| ETIOLOGIA ⁽¹⁾ | N | % |
|--------------------------|-----|--------|
| Ectopia | 109 | 43,60 |
| Agenesia | 71 | 28,40 |
| Disormonogênese | 56 | 22,40 |
| Hipoplasia | 14 | 5,60 |
| TOTAL | 250 | 100,00 |

(1) Dado não obtido em 30 pacientes

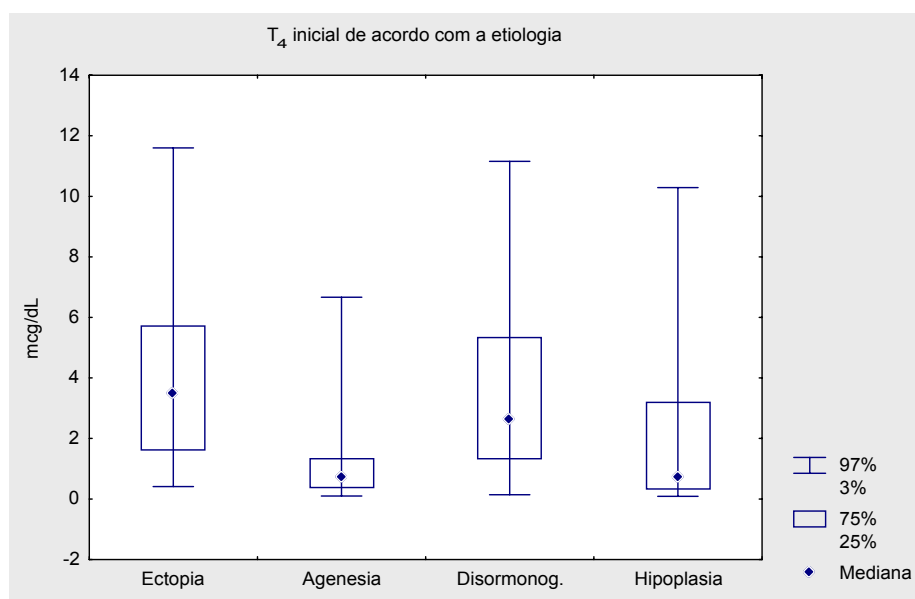
4.4.1 Parâmetros Laboratoriais de Acordo com a Etiologia

As medianas de T₄, T₄ livre e TSH na época da confirmação do diagnóstico (após os 2 anos de idade) foram 1,80µg/dL, 0,37ng/dL e 100,00mU/L, respectivamente (tabela 6).

TABELA 6 - VALORES DE T₄ (µg/dL), T₄ LIVRE (ng/dL) E TSH (mU/L) NA CONFIRMAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

| PARÂMETRO | MÉDIA | MEDIANA | DP | MÍNIMO | MÁXIMO | N |
|----------------------|--------|---------|--------|--------|--------|-----|
| T ₄ | 3,08 | 1,80 | 2,96 | 0,01 | 13,80 | 206 |
| T ₄ livre | 0,47 | 0,37 | 0,39 | 0,01 | 1,50 | 49 |
| TSH | 159,87 | 100,00 | 145,88 | 6,11 | 726,00 | 227 |

O gráfico 8 ilustra a variação do T₄ de acordo com a etiologia do hipotireoidismo. Os valores de T₄ dos pacientes com agenesia foram significativamente menores do que os valores observados nos pacientes com ectopia e disormonogênese. Os pacientes com hipoplasia apresentaram valores de T₄ significativamente menores do que os pacientes com ectopia e disormonogênese, sem diferença em relação aos pacientes com agenesia (ANOVA de *Kruskal Wallis* p<0,008).

GRÁFICO 8 - VALORES MEDIANOS DO T₄ INICIAL DE ACORDO COM A ETIOLOGIA

4.5 TRATAMENTO

A mediana da idade de início do tratamento foi 0,70 meses (21 dias), variando de 0,10 a 2,75 meses. Duzentas e seis crianças (73,57%) iniciaram o tratamento antes de 1 mês de idade.

A média da dose inicial de *l*-T₄ foi $11,65 \pm 1,64 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. A dose média de *l*-T₄ utilizada no tratamento dos pacientes em cada idade está ilustrada nos gráficos 9 e 10.

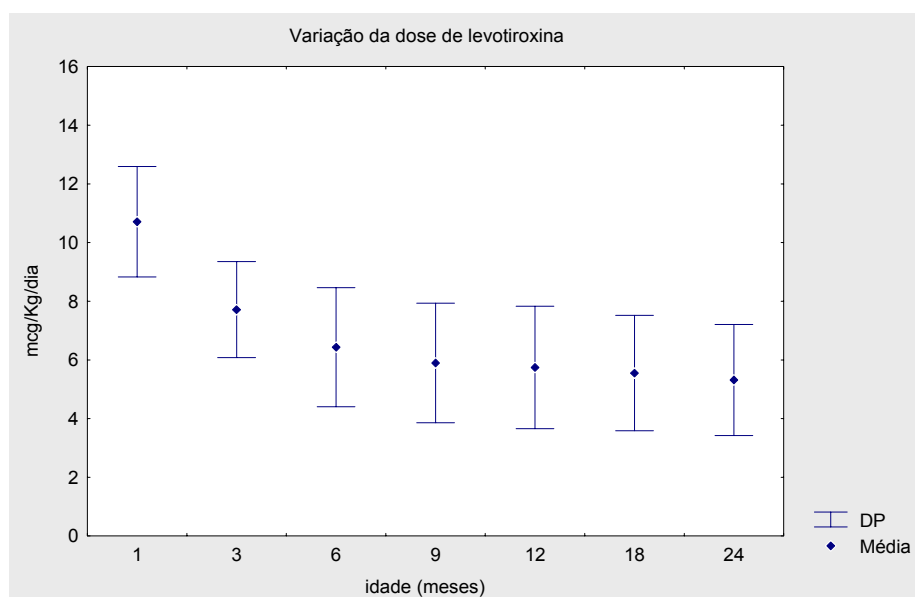
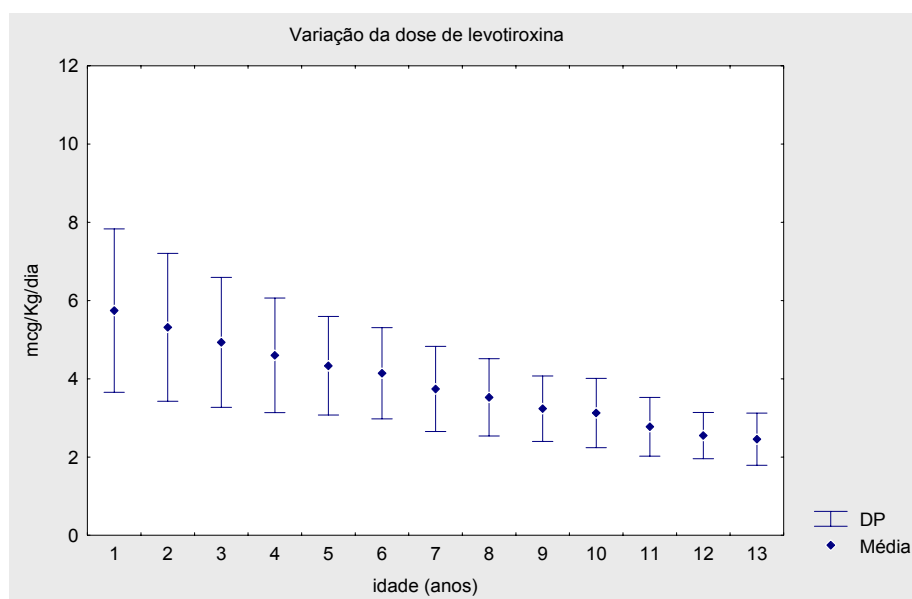
GRÁFICO 9 - VARIÇÃO DA MÉDIA DA DOSE DE *l*-T₄ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) DE 1 A 24 MESES

GRÁFICO 10 - VARIAÇÃO DA MÉDIA DA DOSE DE $L-T_4$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) DE 1 A 13 ANOS

Na tabela 7 está apresentada a distribuição dos pacientes de acordo com a qualidade do controle laboratorial baseada nos níveis de T_4 . O controle foi considerado ótimo em 63,92% dos pacientes.

TABELA 7 - CONTROLE LABORATORIAL DE ACORDO COM O T_4

| CONTROLE LABORATORIAL | N | % |
|-----------------------|-----|--------|
| Ótimo | 179 | 63,92 |
| Regular | 70 | 25,00 |
| Ruim | 31 | 11,07 |
| TOTAL | 280 | 100,00 |

4.6 DADOS SOBRE PUBERDADE

A média de idade de início da puberdade observada em 31 meninas foi $9,54 \pm 0,92$ anos e em três meninos foi $10,86 \pm 0,21$ anos. A idade média da menarca observada em nove meninas foi de $11,36 \pm 0,47$ anos.

4.7 COMPARAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA

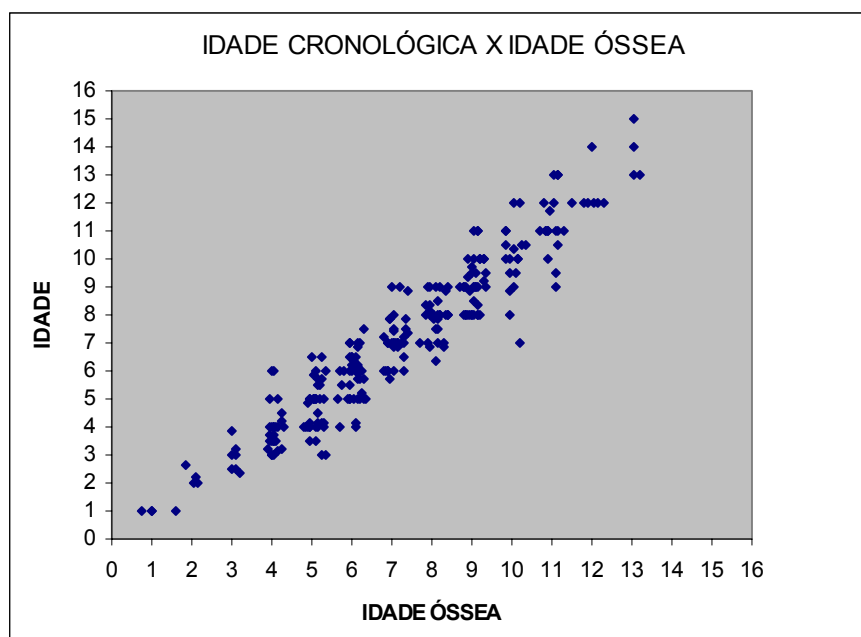
Comparando-se a idade cronológica com a idade óssea a partir de 2 anos de idade, observou-se que a diferença foi significativa somente aos 5 anos. Entretanto, o número de pacientes dos quais se obteve a determinação da idade óssea em cada grupo etário foi pequeno (tabela 8 e gráfico 11).

TABELA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA

| IDADE CRONOLÓGICA | IDADE ÓSSEA | N | p ⁽¹⁾ |
|-------------------|--------------|----|------------------|
| 2,04 ± 0,15 | 2,23 ± 0,31 | 04 | 0,45 |
| 3,06 ± 0,07 | 2,92 ± 0,52 | 07 | 0,51 |
| 4,07 ± 0,11 | 3,94 ± 0,81 | 26 | 0,42 |
| 5,11 ± 0,17 | 4,71 ± 0,90 | 37 | 0,01 |
| 6,07 ± 0,16 | 5,85 ± 0,82 | 42 | 0,09 |
| 7,07 ± 0,24 | 7,05 ± 0,89 | 34 | 0,92 |
| 8,13 ± 0,25 | 7,97 ± 0,72 | 30 | 0,23 |
| 9,03 ± 0,20 | 9,03 ± 0,96 | 39 | 0,99 |
| 10,04 ± 0,15 | 9,98 ± 1,25 | 18 | 0,84 |
| 11,03 ± 0,19 | 11,25 ± 1,10 | 19 | 0,40 |
| 12,03 ± 0,18 | 12,33 ± 0,82 | 06 | 0,42 |
| 13,09 ± 0,07 | 13,75 ± 0,96 | 04 | 0,27 |

(1) Teste t de Student para amostras dependentes.

GRÁFICO 11 - COMPARAÇÃO ENTRE IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA



4.8 OUTROS DADOS

O tempo mediano de aleitamento materno observado em 273 pacientes foi de 6,00 meses, variando de 0 a 42 meses.

Não foi observada correlação entre o tempo de aleitamento materno e o escore Z do peso dos pacientes aos 3, 6, 12 e 24 meses.

Em relação à ocorrência de anemia, em 168 casos (60,00%) não foi observado nenhum episódio, em 66 casos (23,57%) pelo menos 1 episódio e em 46 casos (16,42%) dois ou mais episódios.

4.9 COMPARAÇÕES ENTRE RENDA FAMILIAR, ESCOLARIDADE DOS PAIS, CONTROLE LABORATORIAL E ANEMIA

Na tabelas 9 e 10 estão apresentadas as relações entre o controle laboratorial e a renda familiar e escolaridade materna. Observou-se diferença significativa entre os diferentes níveis de renda e de escolaridade. O controle ótimo foi observado em 76,32% das crianças de famílias com renda acima de 2 SM per capita em contraste com apenas 2,63% de controle ruim no mesmo grupo de renda.

TABELA 9 - RELAÇÃO ENTRE CONTROLE LABORATORIAL E RENDA FAMILIAR

| CONTROLE LABORATORIAL | RENDA FAMILIAR | | | |
|-----------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | < 0,5 SM | 0,5-1 SM | 1-2 SM | > 2 SM |
| Ótimo | 63 (61,17%) | 46 (56,79%) | 38 (69,10%) | 29 (76,32%) |
| Regular | 22 (21,36%) | 28 (34,57%) | 12 (21,80%) | 08 (21,05%) |
| Ruim | 18 (17,47%) | 07 (8,64%) | 05 (9,10%) | 01 (2,63%) |
| TOTAL | 103 (100,00%) | 81 (100,00%) | 55 (100,00%) | 38 (100,00%) |

Teste qui-quadrado para tendências lineares – $p=0,01$.

TABELA 10 - RELAÇÃO ENTRE CONTROLE LABORATORIAL E ESCOLARIDADE MATERNA

| CONTROLE LABORATORIAL | ESCOLARIDADE MATERNA | | |
|-----------------------|----------------------|--------------|----------------|
| | Nível Fundamental | Nível Médio | Nível Superior |
| Ótimo | 115 (58,38%) | 55 (78,57%) | 08 (72,73%) |
| Regular | 55 (27,92%) | 11 (15,71%) | 03 (27,27%) |
| Ruim | 27 (13,70%) | 04 (5,72%) | 0 (0,00%) |
| TOTAL | 197 (100,00%) | 70 (100,00%) | 11 (100,00%) |

Teste qui-quadrado para tendências lineares – $p=0,003$.

Nas tabelas 11 e 12 são mostradas as relações entre a presença de anemia e a escolaridade materna e renda familiar. A diferença foi estatisticamente significativa, notando-se uma maior frequência de anemia nas famílias com renda e escolaridade menores.

TABELA 11 - RELAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE ANEMIA E RENDA FAMILIAR

| ANEMIA | RENDA FAMILIAR | | | |
|---------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | < 0,5 SM | 0,5-1 SM | 1-2 SM | > 2 SM |
| Ausente | 46 (44,66%) | 47 (58,02%) | 42 (76,36%) | 30 (78,95%) |
| 1 episódio | 32 (31,07%) | 21 (25,93%) | 08 (14,55%) | 05 (13,16%) |
| > 2 episódios | 25 (24,27%) | 13 (16,05%) | 05 (9,09%) | 03 (7,89%) |
| TOTAL | 103 (100,00%) | 81 (100,00%) | 55 (100,00%) | 38 (100,00%) |

Teste qui-quadrado para tendências lineares – $p=0,01$.

TABELA 12 - RELAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE ANEMIA E ESCOLARIDADE MATERNA

| ANEMIA | ESCOLARIDADE MATERNA | | |
|---------------|----------------------|--------------|----------------|
| | Nível fundamental | Nível médio | Nível superior |
| Ausente | 100 (50,76%) | 57 (81,43%) | 10 (90,90%) |
| 1 episódio | 58 (29,44%) | 07 (10,00%) | 0 (0,00%) |
| > 2 episódios | 39 (19,80%) | 06 (8,57%) | 01 (9,10%) |
| TOTAL | 197 (100,00%) | 70 (100,00%) | 11 (100,00%) |

Teste qui-quadrado para tendências lineares – $p<0,001$.

Na tabela 13 está apresentada a relação entre a presença de anemia e o controle laboratorial. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com aumento da frequência de um ou mais episódios de anemia nos pacientes com controle laboratorial ruim.

TABELA 13 - RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE ANEMIA E O CONTROLE LABORATORIAL

| CONTROLE LABORATORIAL | ANEMIA | | |
|-----------------------|---------------|--------------|---------------|
| | Ausente | 1 episódio | > 2 episódios |
| Ótimo | 122 (72,62%) | 36 (54,55%) | 21 (45,65%) |
| Bom | 37 (22,02%) | 20 (30,30%) | 13 (28,26%) |
| Ruim | 09 (5,36%) | 10 (15,15%) | 12 (26,09%) |
| TOTAL | 168 (100,00%) | 66 (100,00%) | 46 (100,00%) |

Teste qui-quadrado para tendências lineares – $p<0,01$.

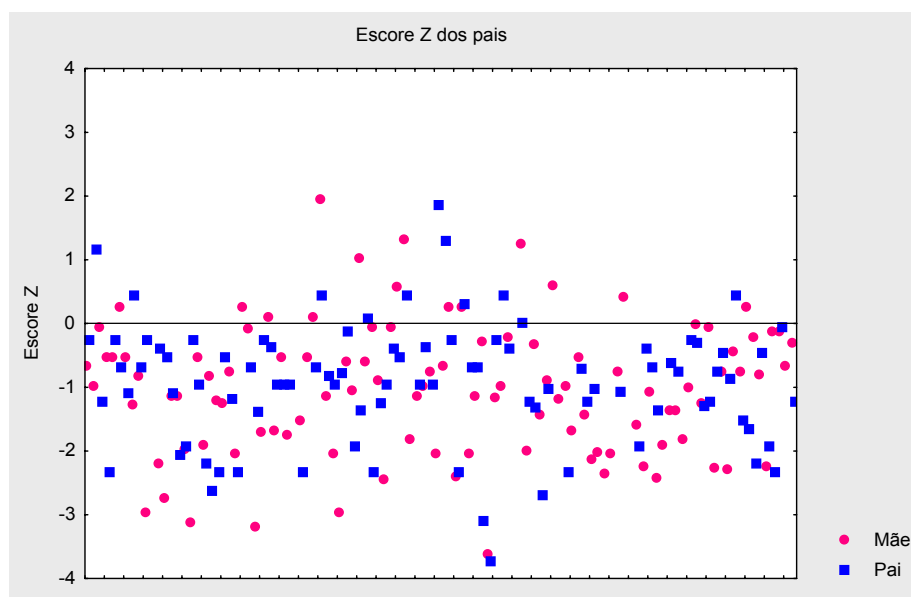
4.10 ESTATURA DOS PAIS

As médias e medianas das estaturas e escores Z dos pais e das mães, de acordo com o CDC/2000 são mostradas na tabela 14. A mediana do escore Z de estatura das mães foi de $-0,90$ ($-3,65$ a $1,96$) e dos pais foi de $-0,86$ ($-3,74$ a $1,85$). Como se pode observar no gráfico 12, a imensa maioria dos pais e das mães apresenta escore Z de estatura entre 0 e $-2DP$.

TABELA 14 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS DOS PAIS

| PARÂMETRO | MÉDIA | MEDIANA | DP | MÍNIMO | MÁXIMO | N |
|-------------------------------|--------|---------|------|--------|--------|-----|
| Estatura das Mães (cm) | 157,36 | 157,50 | 6,83 | 139,50 | 176,00 | 269 |
| Escore Z da Estatura das Mães | -0,92 | -0,90 | 1,05 | -3,65 | 1,96 | 269 |
| Estatura dos Pais (cm) | 170,64 | 170,70 | 7,42 | 149,80 | 190,00 | 235 |
| Escore Z da Estatura dos Pais | -0,86 | -0,86 | 1,03 | -3,74 | 1,85 | 235 |

GRÁFICO 12 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS



Os gráficos 13 e 14 mostram a comparação da estatura das mães e dos pais de acordo com a renda familiar. Observa-se diferença significativa no escore Z de estatura das mães com renda menor que 0,5 SM em relação às outras categorias de renda familiar e, também, entre as mães com renda entre 0,5 e 1 SM e > 2 SM (gráfico 13). Em relação à estatura dos pais, verifica-se diferença significativa do

escore Z da estatura dos pais com renda maior que 2 SM em relação às outras categorias (gráfico 14).

GRÁFICO 13 - ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR

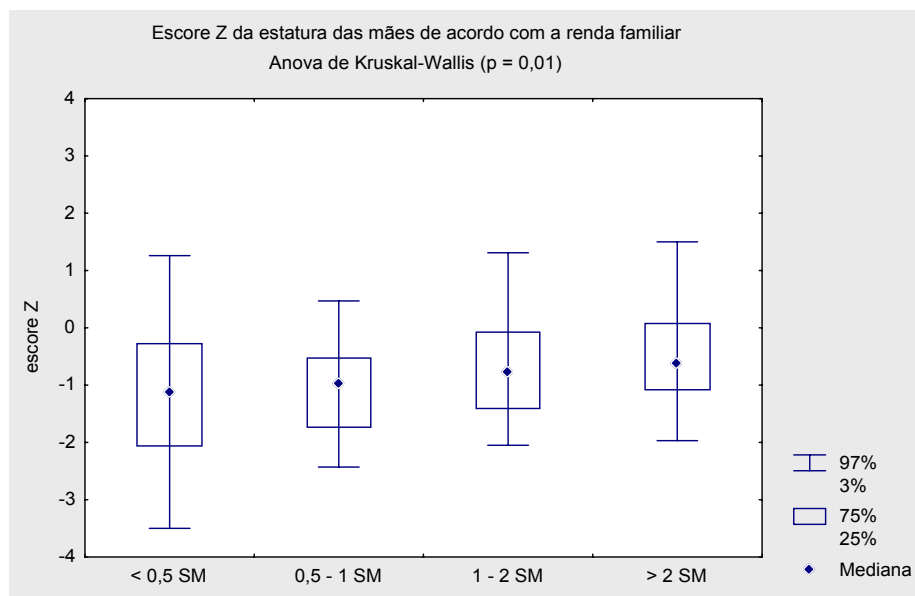
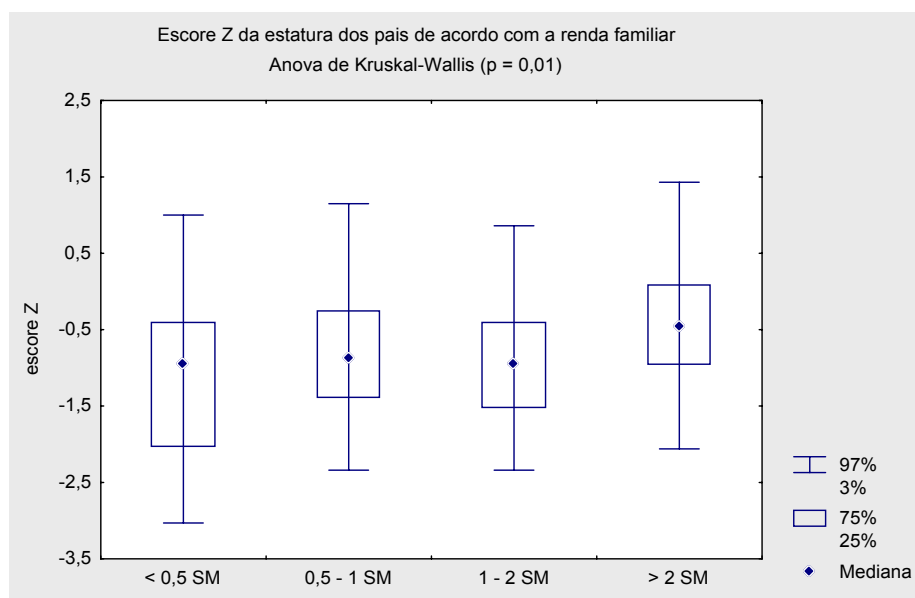


GRÁFICO 14 - ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR



4.11 DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO E NA PRIMEIRA CONSULTA

Nas tabelas 15 e 16 estão apresentados os dados de peso, comprimento e PC dos pacientes ao nascimento e na primeira consulta. Observa-se uma diminuição estatisticamente significativa dos escores Z do peso e comprimento entre o nascimento e a primeira consulta e um aumento significativo do escore Z do PC (tabela 17).

TABELA 15 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO

| MEDIDA | MÉDIA | MEDIANA | DP | MÍNIMO | MÁXIMO | N |
|-------------------------|-------|---------|------|--------|--------|-----|
| Peso (kg) | 3,37 | 3,30 | 0,48 | 2,50 | 5,50 | 278 |
| Escore Z do Peso | -0,10 | -0,26 | 0,96 | -1,73 | 4,47 | 278 |
| Comprimento (cm) | 49,12 | 49,00 | 1,98 | 45,00 | 57,00 | 239 |
| Escore Z do Comprimento | -0,18 | -0,12 | 0,77 | -1,93 | 2,65 | 239 |
| PC (cm) | 34,80 | 35,00 | 1,43 | 32,00 | 38,00 | 130 |
| Escore Z do PC | -0,17 | -0,28 | 0,82 | -1,83 | 1,82 | 130 |

TABELA 16 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA PRIMEIRA CONSULTA

| MEDIDA | MÉDIA | MEDIANA | DP | MÍNIMO | MÁXIMO | N |
|-------------------------|-------|---------|------|--------|--------|-----|
| Idade (meses) | 0,86 | 0,72 | 0,49 | 0,10 | 2,89 | 280 |
| Peso (Kg) | 3,91 | 3,85 | 0,71 | 2,32 | 6,12 | 277 |
| Escore Z do Peso | -0,39 | -0,43 | 0,95 | -2,52 | 2,43 | 277 |
| Comprimento (cm) | 52,00 | 52,00 | 2,70 | 45,70 | 61,00 | 277 |
| Escore Z do Comprimento | -0,56 | -0,58 | 0,92 | -3,83 | 1,98 | 277 |
| PC (cm) | 36,60 | 36,50 | 1,50 | 32,50 | 41,50 | 257 |
| Escore Z do PC | -0,30 | -0,25 | 0,77 | -2,56 | 1,64 | 257 |

TABELA 17 - COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIANAS DE ESCORE Z DE PESO, COMPRIMENTO E PC AO NASCIMENTO E PRIMEIRA CONSULTA

| MEDIDA | NASCIMENTO | PRIMEIRA CONSULTA | p ⁽¹⁾ |
|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Escore Z do Peso | -0,26 (-1,73 – 4,47) | -0,43 (-2,52 – 2,43) | < 0,01 |
| Escore Z do Comprimento | -0,12 (-1,93 – 2,65) | -0,58 (-3,83 – 1,98) | < 0,01 |
| Escore Z do PC | -0,28 (-1,83 – 1,82) | -0,25 (-2,56 – 1,64) | 0,01 |

(1) Teste de Wilcoxon.

4.12 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO

Os gráficos 15 (meninos) e 16 (meninas) ilustram a distribuição do peso dos pacientes do nascimento até os 36 meses de acordo com os gráficos do CDC/2000. Os gráficos 17 e 18 ilustram os dados dos 2 aos 13 anos.

GRÁFICO 15 - DISTRIBUIÇÃO DO PESO DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

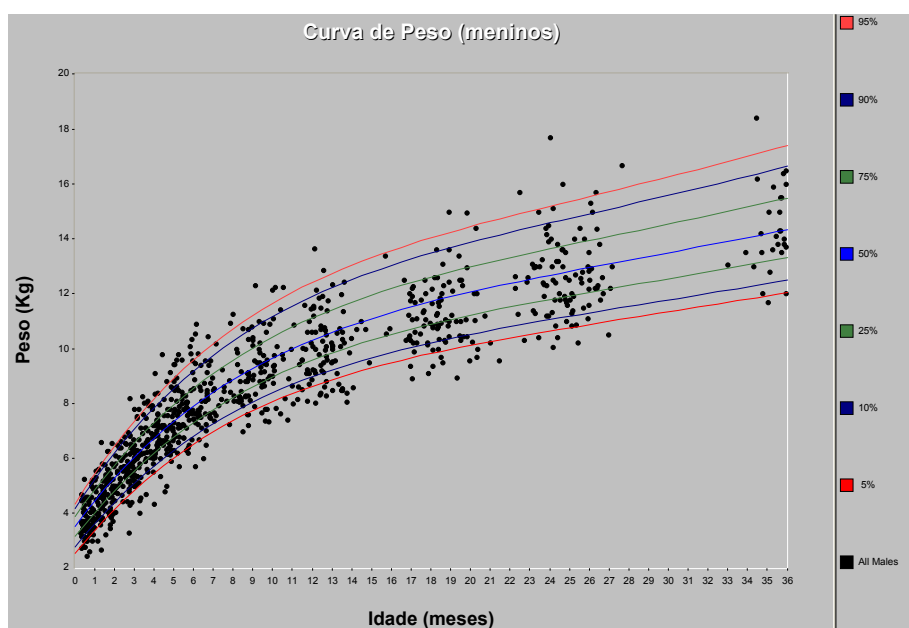


GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DO PESO DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

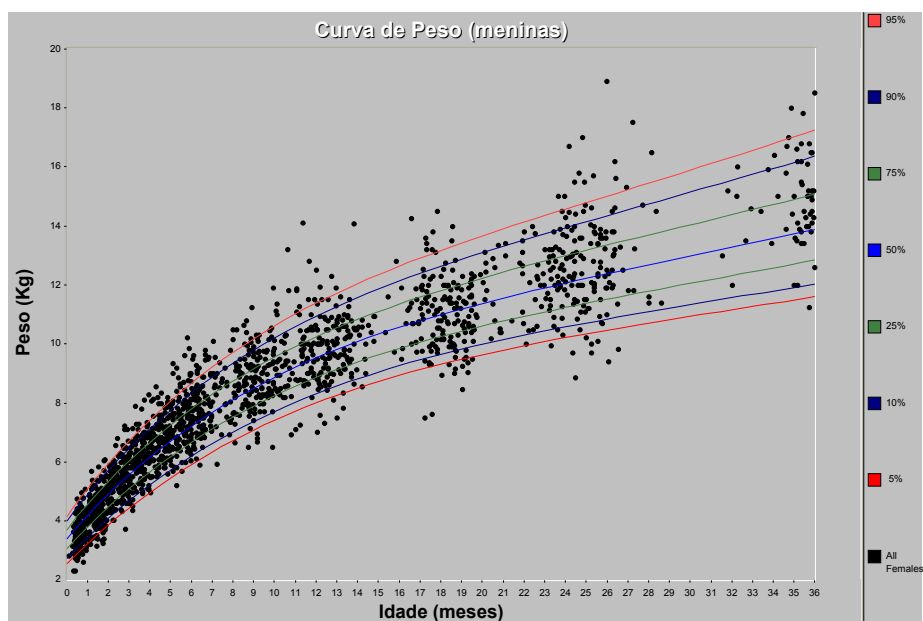


GRÁFICO 17 - DISTRIBUIÇÃO DO PESO DOS 2 AOS 12 ANOS (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

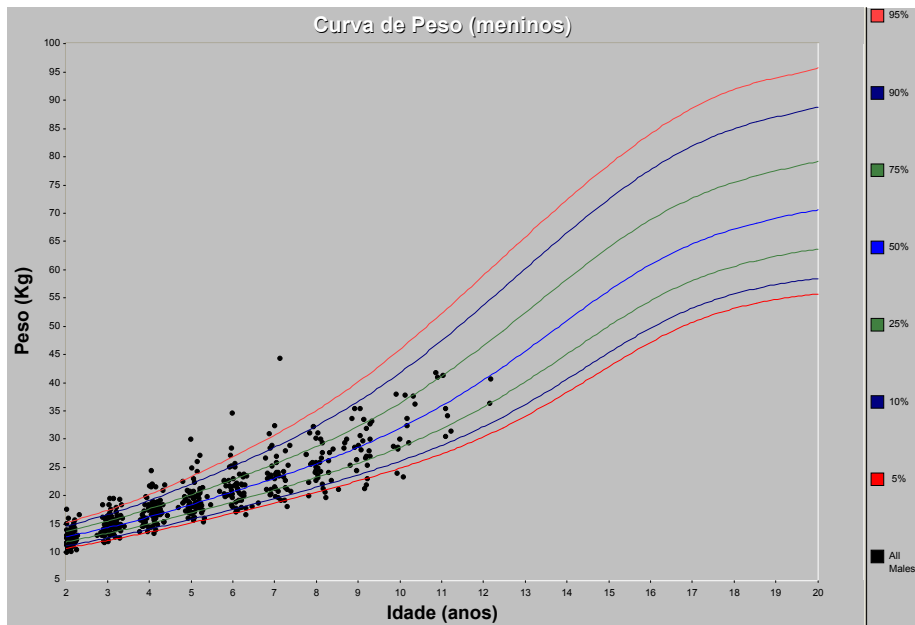
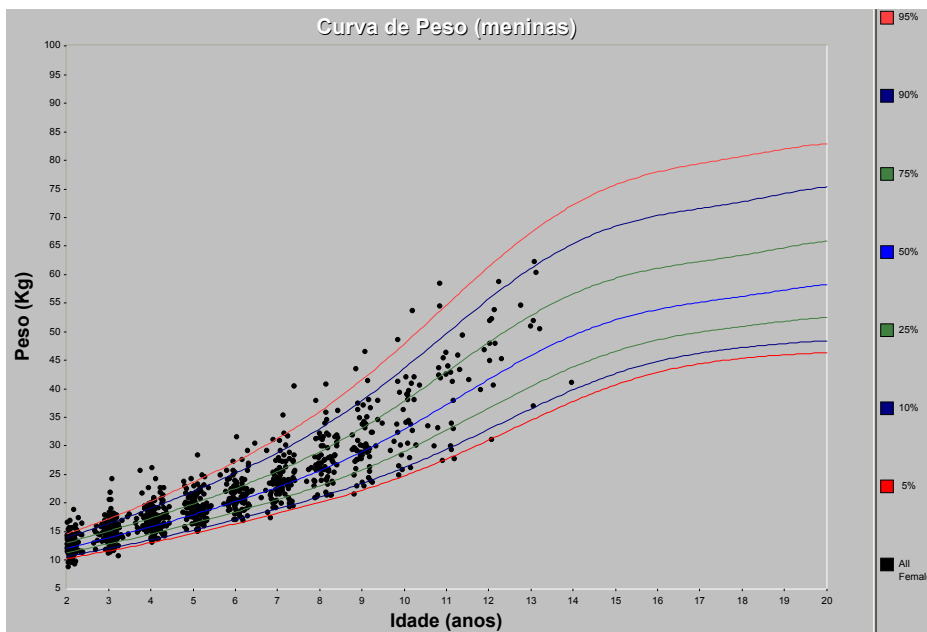


GRÁFICO 18 - DISTRIBUIÇÃO DO PESO DOS 2 AOS 13 ANOS (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000



A variação do peso desde o nascimento até os 13 anos de idade está representada em medianas e percentis nos gráficos 19, 20, 21 e 22.

GRÁFICO 19 - MEDIANAS DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)

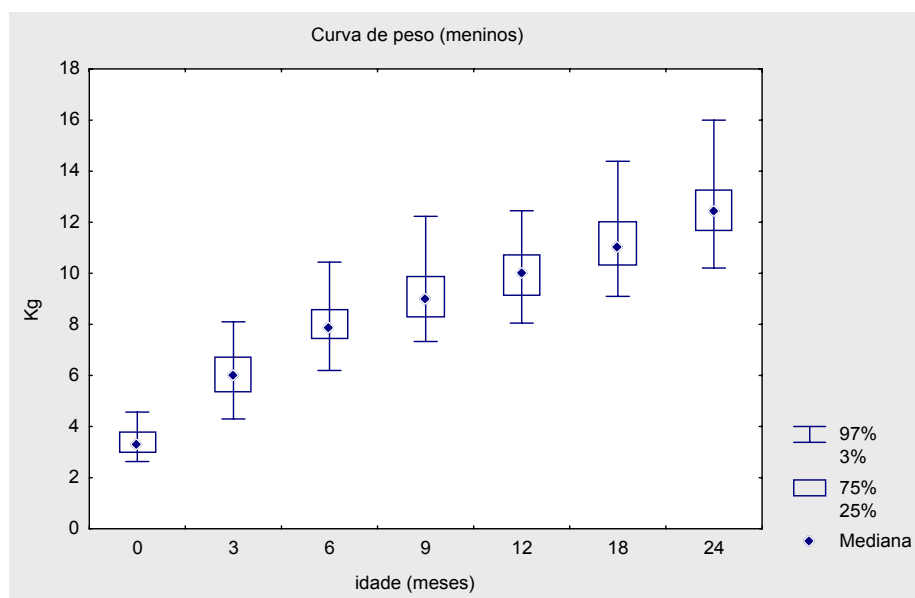


GRÁFICO 20 - MEDIANAS DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)

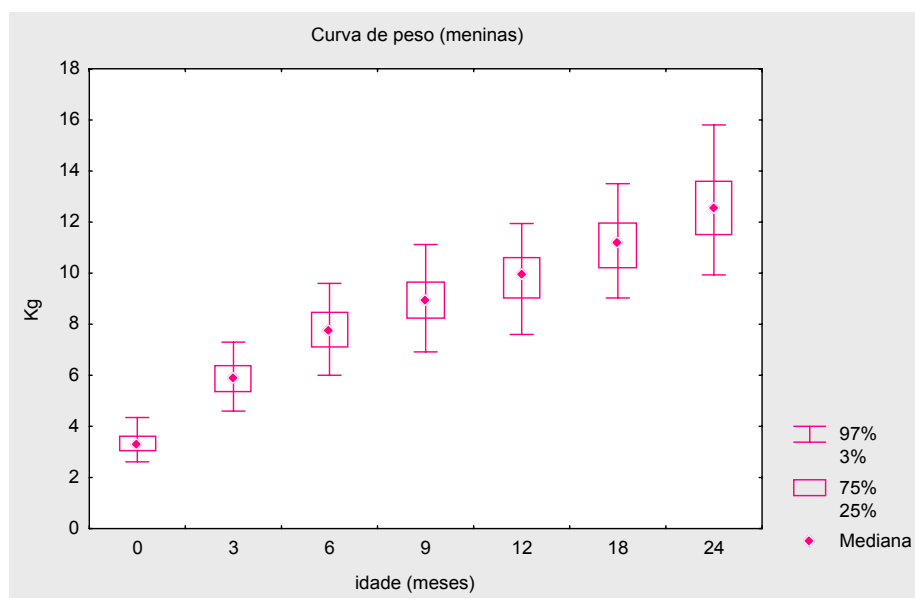


GRÁFICO 21 - MEDIANAS DO PESO DE 1 A 12 ANOS (MENINOS)

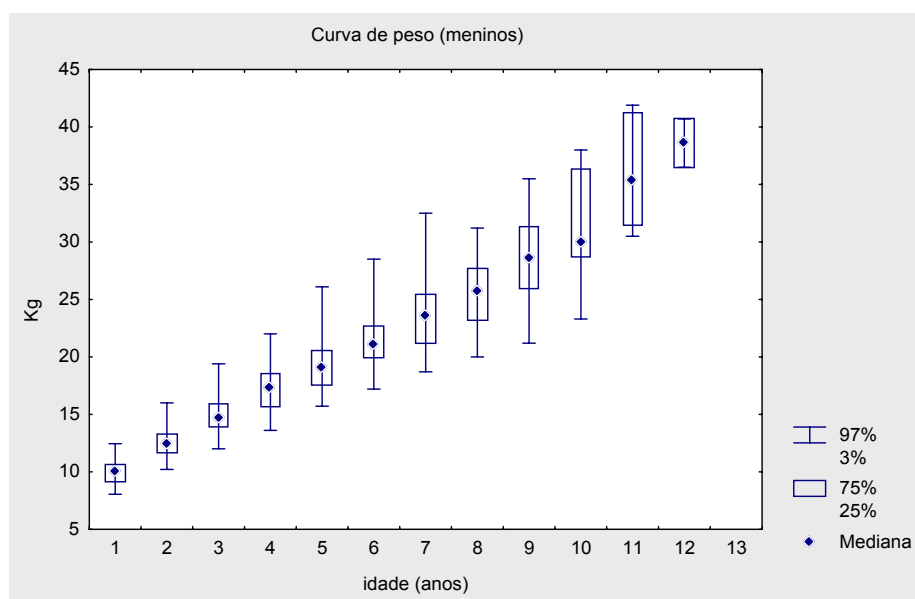
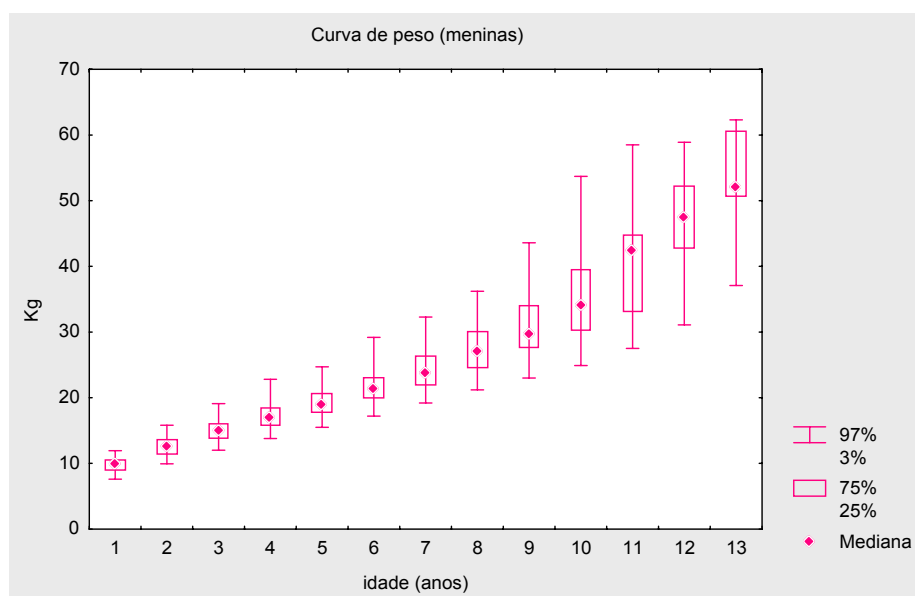


GRÁFICO 22 - MEDIANAS DO PESO DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)



No gráfico 23 estão representadas as variações das medianas dos escores Z do peso e estatura do nascimento aos 13 anos de todos os pacientes. As medianas do escore Z do peso e estatura se mantiveram entre -0,5 e 0,5 desvios padrões de acordo com o CDC/2000 em todas as idades. Verificou-se que tanto o escore Z do peso como o da estatura apresentaram uma diminuição após o nascimento, com recuperação e nova diminuição aos 18 meses. As tabelas A.3.1 e A.3.2 (Apêndice 3)

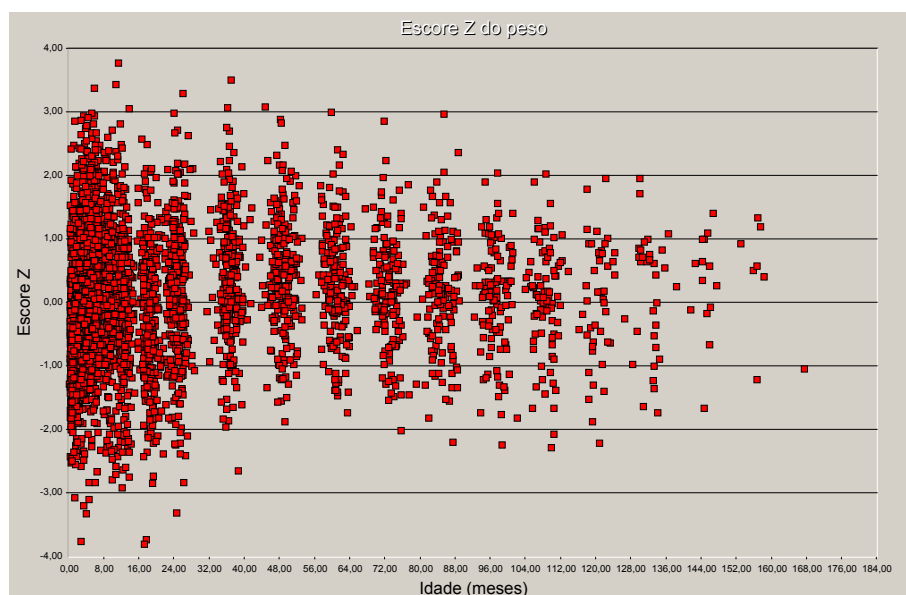
mostram as medianas do escore Z do peso e estatura nas várias idades, bem como o número de crianças avaliadas em cada faixa etária.

GRÁFICO 23 - VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DOS ESCORES Z DE PESO E ESTATURA DOS PACIENTES DE ACORDO COM O CDC/2000



No gráfico 24 observa-se a distribuição dos escores Z do peso dos meninos e meninas do nascimento aos 13 anos.

GRÁFICO 24 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES Z DO PESO DE ACORDO COM O CDC/2000 (MENINOS E MENINAS)



Nos gráficos A.2.1, A.2.2, A.2.3 e A.2.4 (Apêndice 2) estão representadas as medianas do escore Z do peso do nascimento aos 13 anos em meninos e meninas.

Os gráficos 25 e 26 ilustram a variação do escore Z do peso de acordo com o sexo na faixa etária de 0 a 24 meses e de 1 a 8 anos, respectivamente. O escore Z do peso das meninas foi significativamente maior do que o dos meninos dos 3 meses aos 3 anos e aos 8 anos.

GRÁFICO 25 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O SEXO

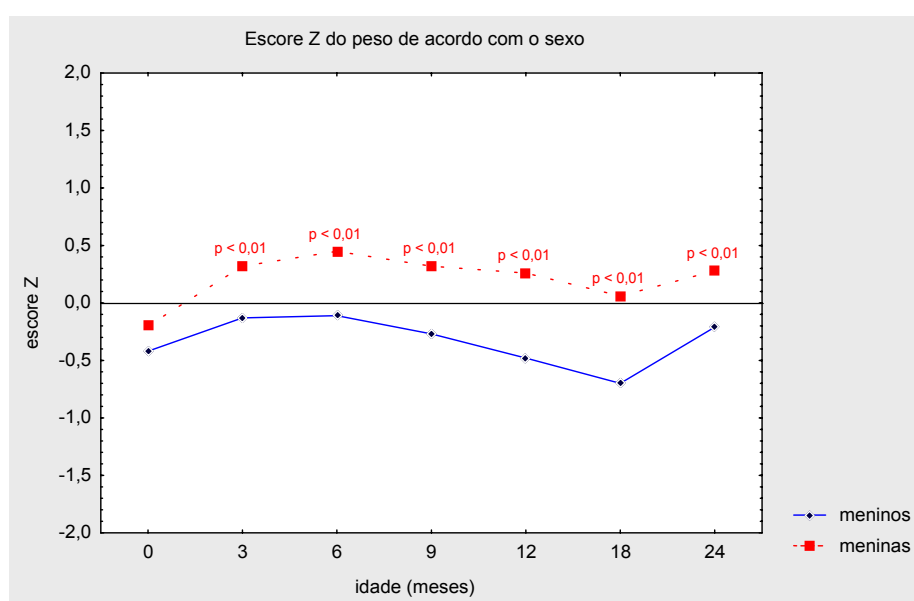
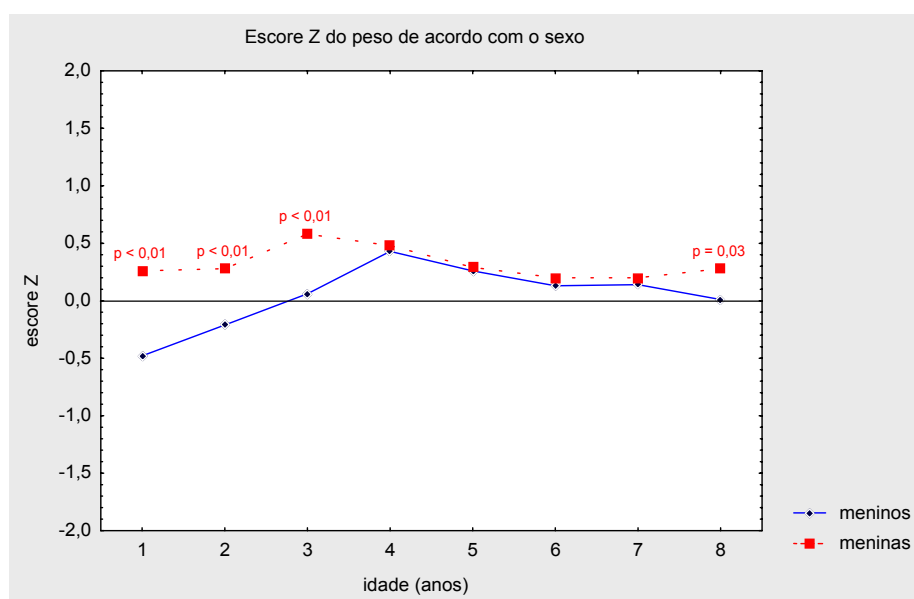


GRÁFICO 26 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O SEXO



Comparando-se a mediana do escore Z do peso dos pacientes em cada faixa etária com a mediana do peso do CDC/2000 (escore Z zero), os meninos apresentaram escore Z significativamente menor ao nascimento ($p=0,0003$) e dos 9 aos 24 meses, e significativamente maior aos 4 anos ($p=0,004$). As meninas apresentaram escore Z do peso significativamente maior em todas as idades, exceto ao nascimento e aos 12 e 18 meses. Os valores de p da comparação em cada idade encontram-se na tabela A.4.1 (Apêndice 4).

4.13 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA ESTATURA

Nos gráficos 27 (meninos) e 28 (meninas), tem-se a distribuição do comprimento do nascimento aos 24 meses. Nos gráficos 29 (meninos) e 30 (meninas) observa-se a distribuição da estatura dos 2 aos 13 anos.

GRÁFICO 27 - DISTRIBUIÇÃO DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

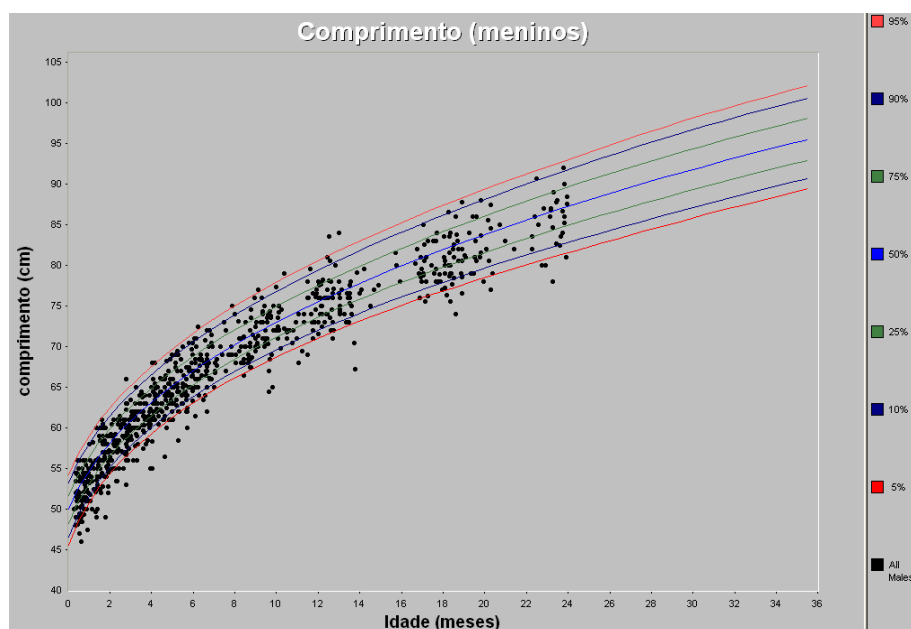


GRÁFICO 28 - DISTRIBUIÇÃO DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

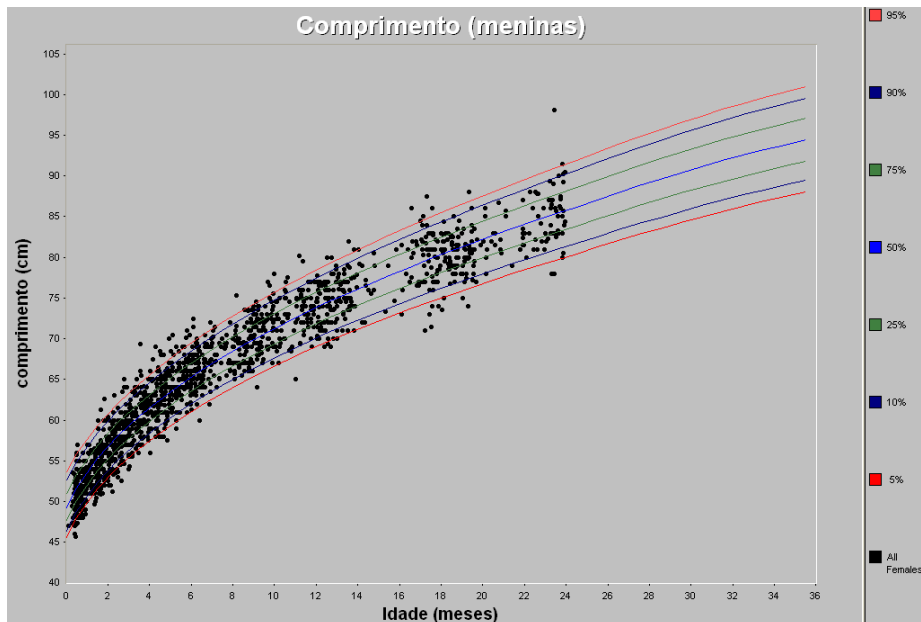


GRÁFICO 29 - DISTRIBUIÇÃO DA ESTATURA DOS 2 AOS 12 ANOS (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

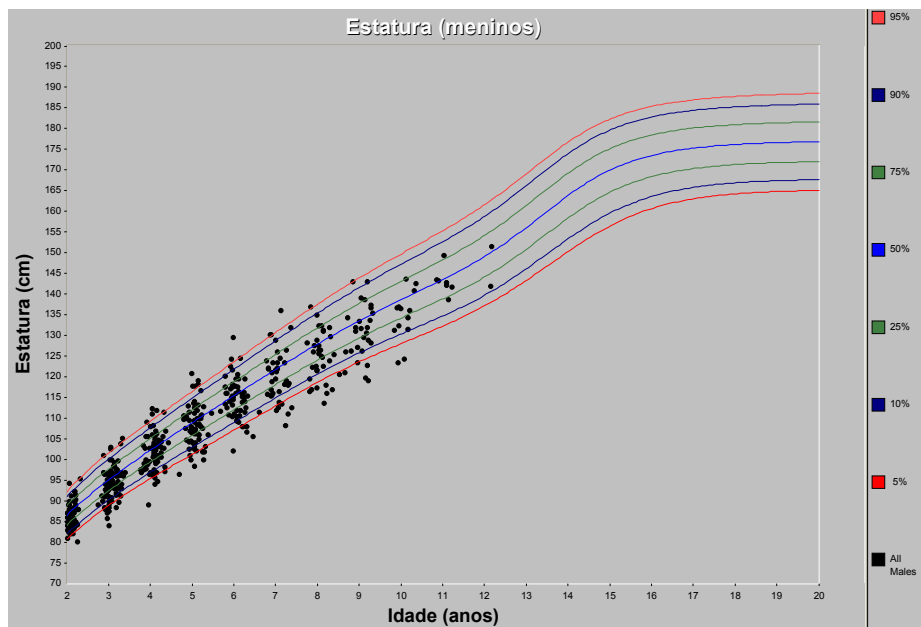
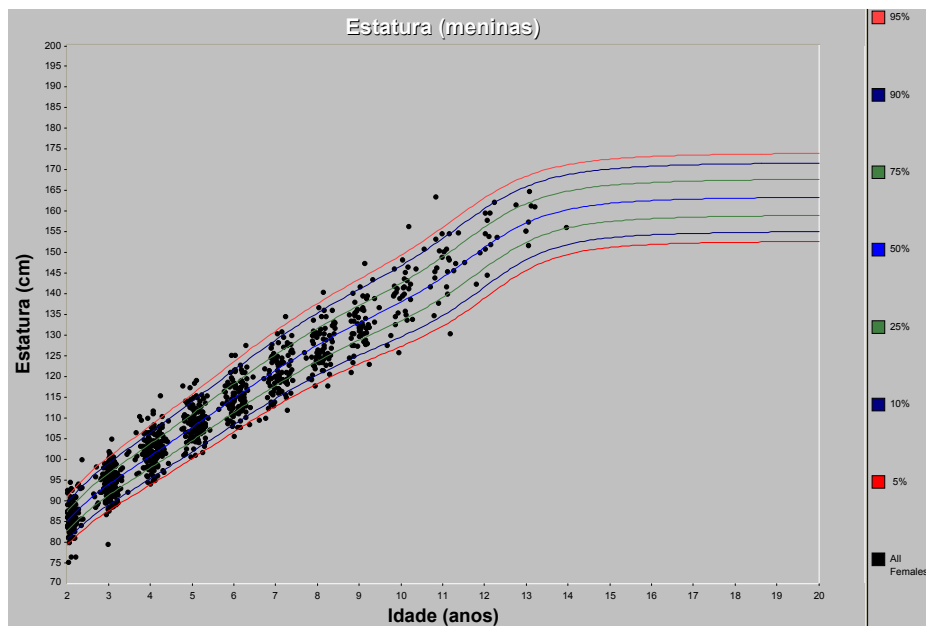


GRÁFICO 30 - DISTRIBUIÇÃO DA ESTATURA DOS 2 AOS 13 ANOS (MENINAS) DE ACORDO COM O CDC/2000



Os gráficos 31, 32, 33, e 34 ilustram as medianas de estatura do nascimento aos 13 anos de idade.

GRÁFICO 31 - MEDIANAS DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)

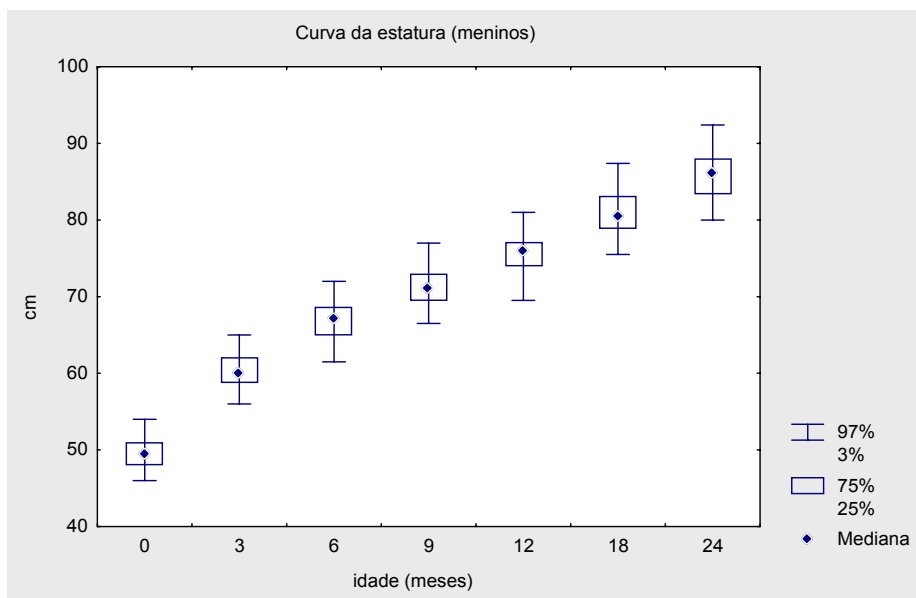


GRÁFICO 32 - MEDIANAS DO COMPRIMENTO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)

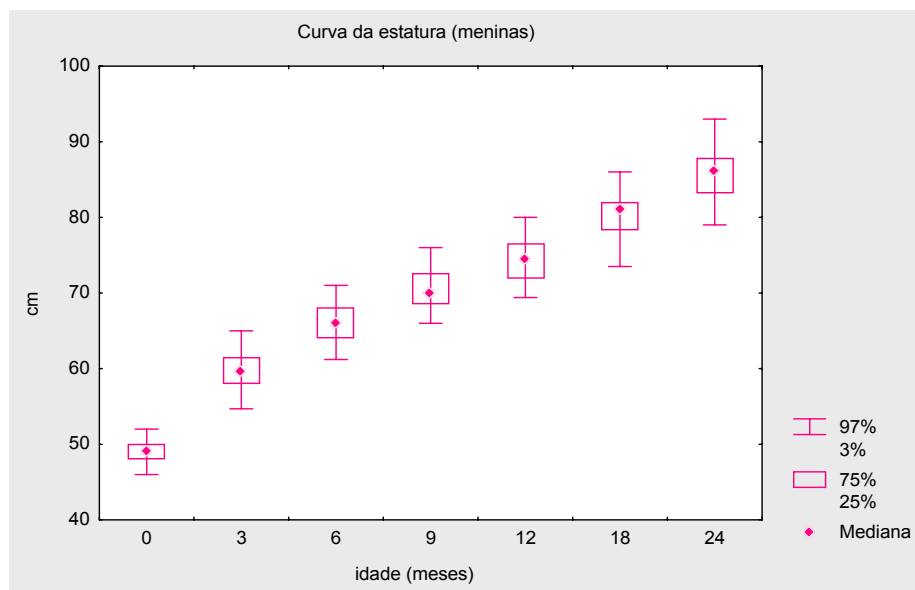


GRÁFICO 33 - MEDIANAS DE ESTATURA DE 1 A 12 ANOS (MENINOS)

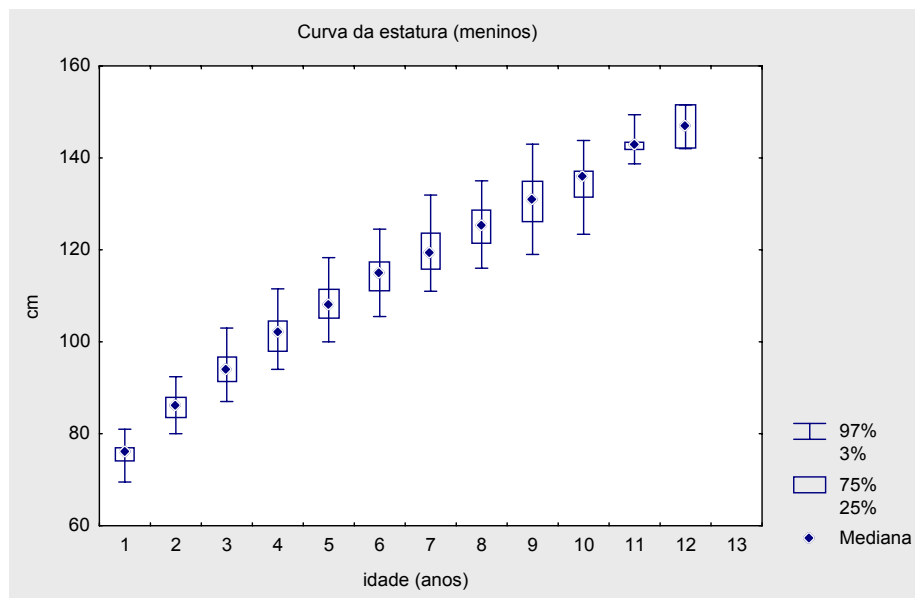
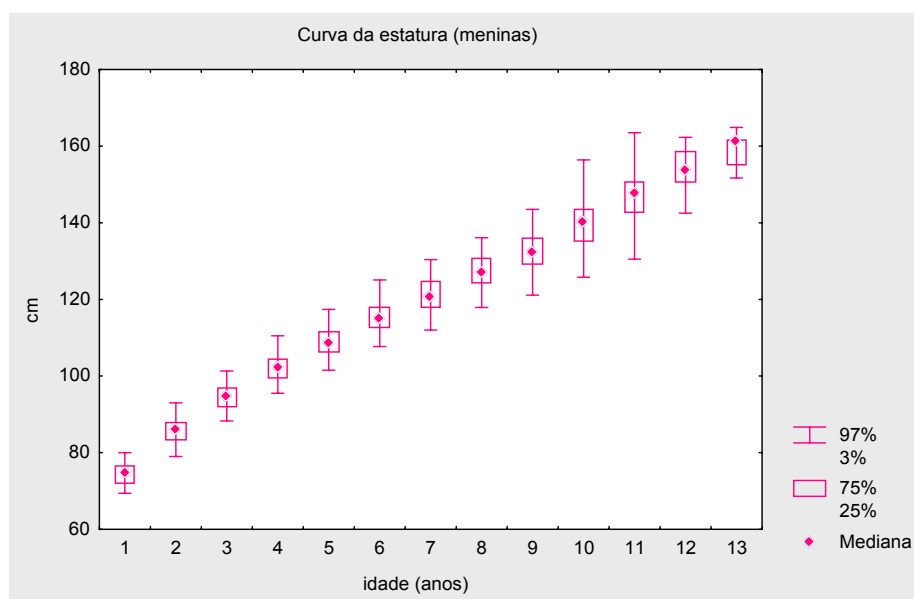
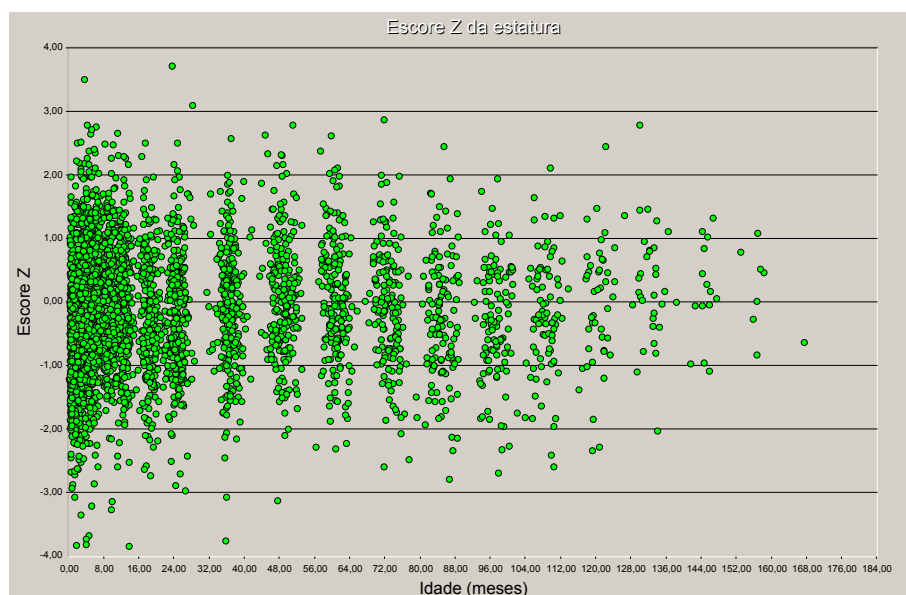


GRÁFICO 34 - MEDIANAS DE ESTATURA DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)



No gráfico 35 está representada a distribuição dos escores Z de estatura do nascimento aos 13 anos.

GRÁFICO 35 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES Z DE ESTATURA DE ACORDO COM O CDC/2000 (MENINOS E MENINAS)



Nos gráficos A.2.5, A.2.6, A.2.7 e A.2.8 (Apêndice 2) estão representadas as medianas do escore Z de estatura do nascimento aos 13 anos em meninos e meninas.

Nos gráficos 36 e 37, observa-se a variação do escore Z da estatura de acordo com o sexo. A diferença entre meninos e meninas foi estatisticamente significativa dos 3 meses aos 5 anos e aos 8 anos, com as meninas apresentando escore Z da estatura maior do que os meninos.

GRÁFICO 36 - VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O SEXO

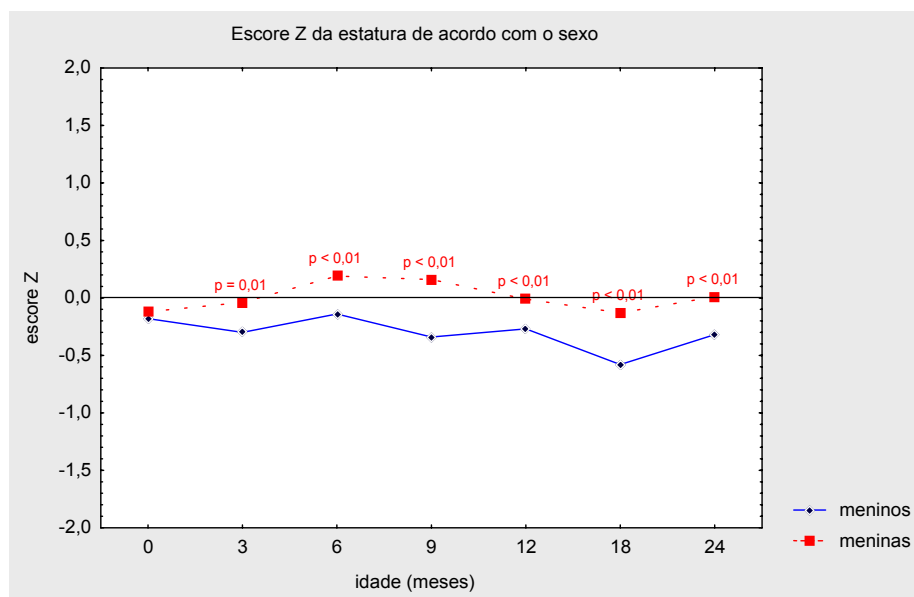
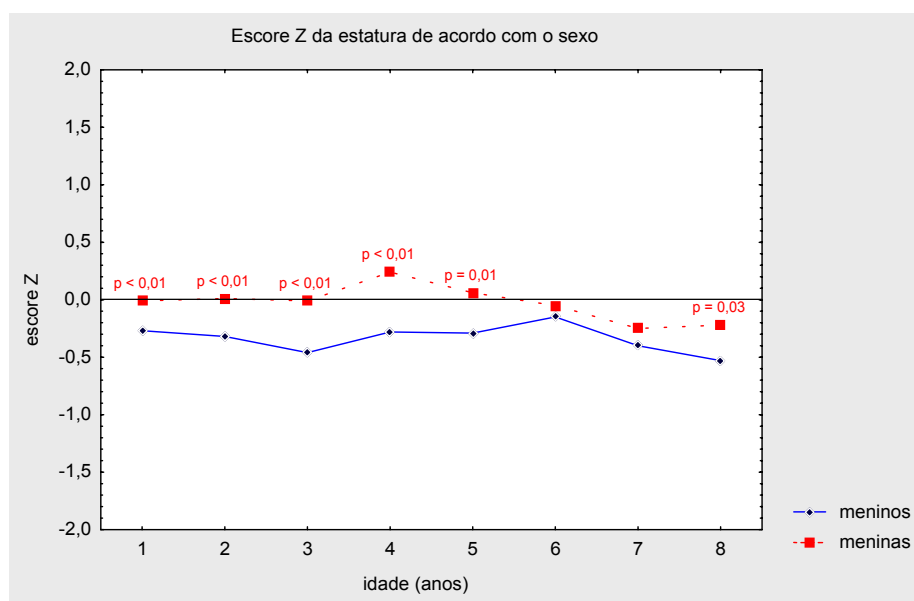


GRÁFICO 37 - VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O SEXO



Comparando-se a mediana do escore Z de estatura dos pacientes em cada faixa etária com a mediana da estatura do CDC/2000 (escore Z zero), os meninos apresentaram escore Z de estatura significativamente menor do que zero em todas as idades, exceto aos 6 meses e aos 6 e 7 anos. Comparando-se a mediana do escore Z de estatura das meninas com o zero do CDC/2000, verificou-se que as meninas apresentaram escore Z significativamente menor ao nascimento ($p=0,004$) e maior aos 4 anos ($p=0,02$) (valores de p na tabela A.4.2 – Apêndice 4).

4.14 COMPARAÇÕES ENTRE O ESCORE Z DE ESTATURA DOS PACIENTES E DOS PAIS

Comparando-se a mediana do escore Z da estatura dos pais (-0,86) e das mães (-0,90) com o escore Z da estatura dos pacientes do nascimento aos 8 anos, identifica-se, em todas as faixas etárias, diferença estatisticamente significativa (Teste de *Wilcoxon*).

Os gráficos 38 a 45 ilustram a comparação entre o escore Z de estatura dos pais e das mães com o escore Z de estatura dos meninos e meninas aos 2 e aos 8 anos. Em todas as comparações, os escores Z de estatura dos pacientes foram significativamente maiores do que os dos pais.

GRÁFICO 38 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES

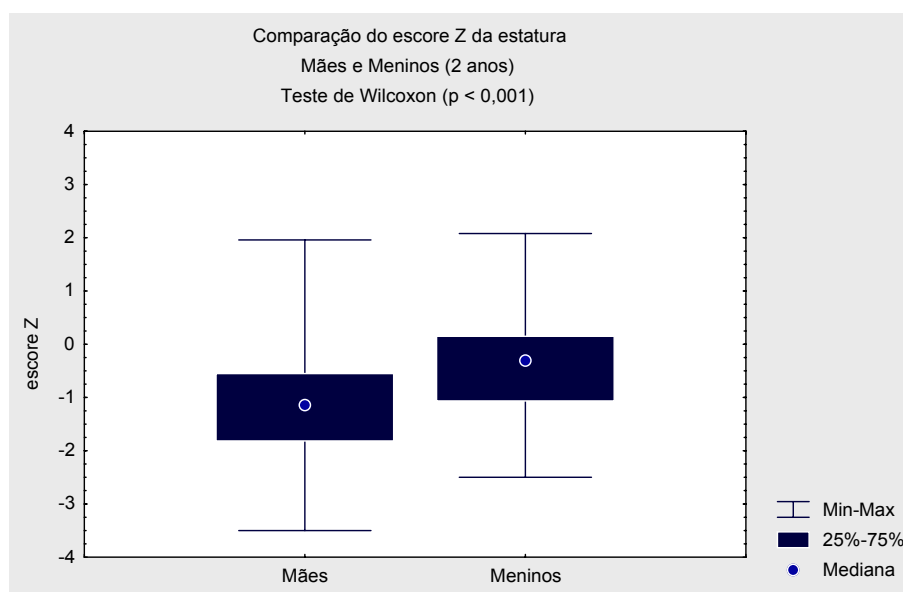


GRÁFICO 39 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES

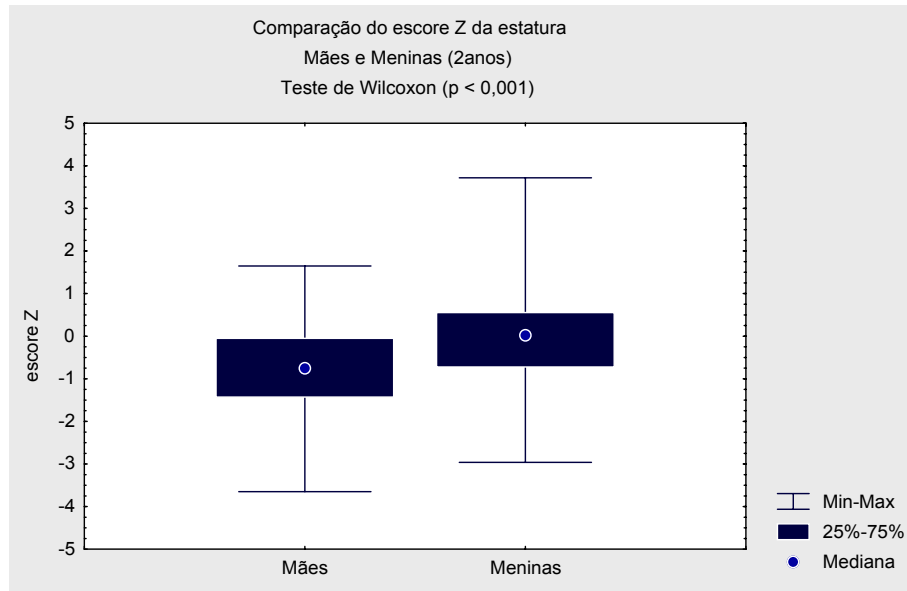


GRÁFICO 40 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS

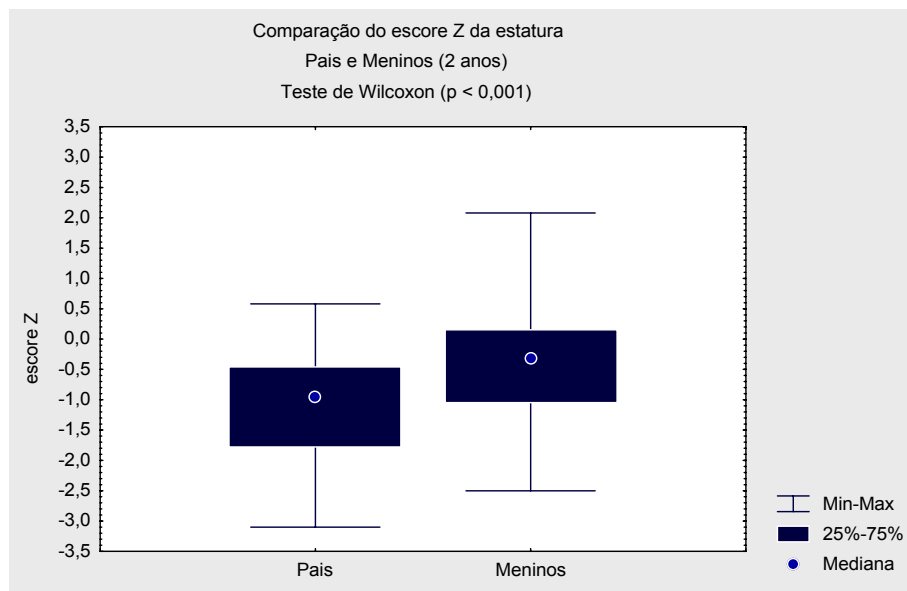


GRÁFICO 41 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 2 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS

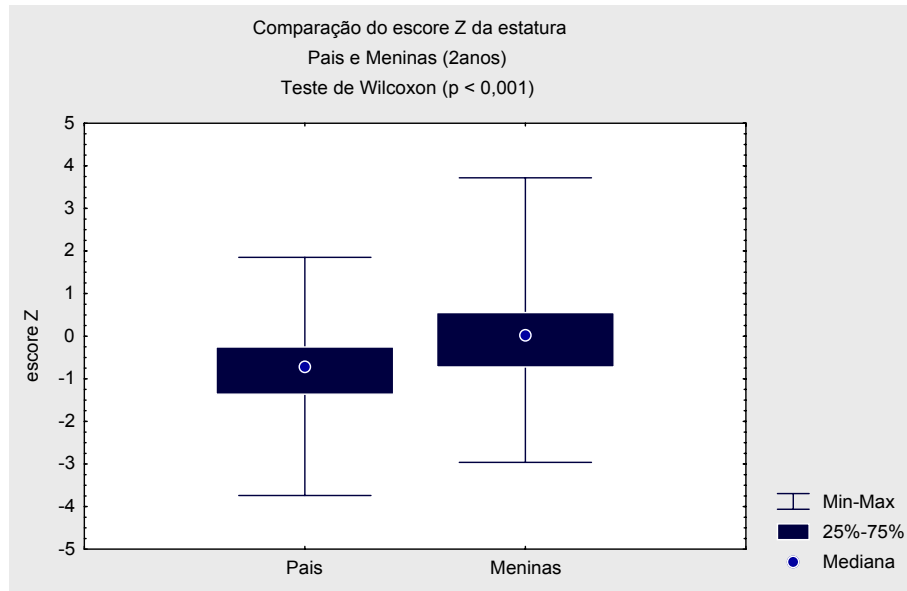


GRÁFICO 42 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES

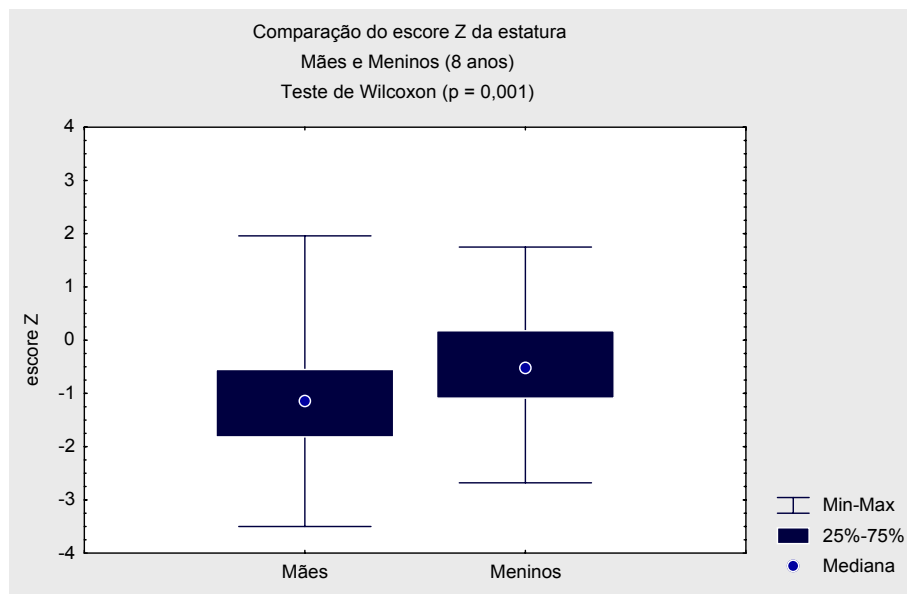


GRÁFICO 43 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MÃES

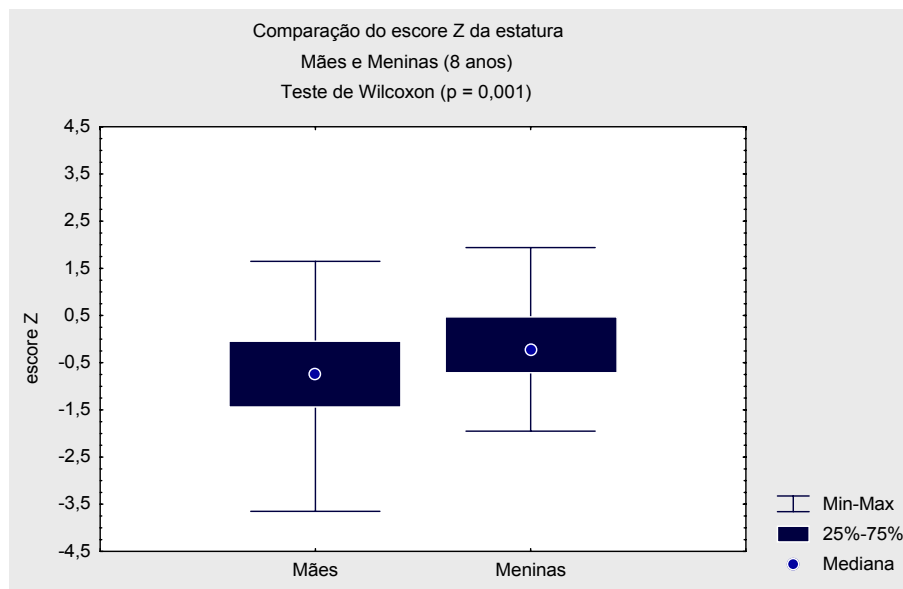


GRÁFICO 44 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DOS MENINOS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS

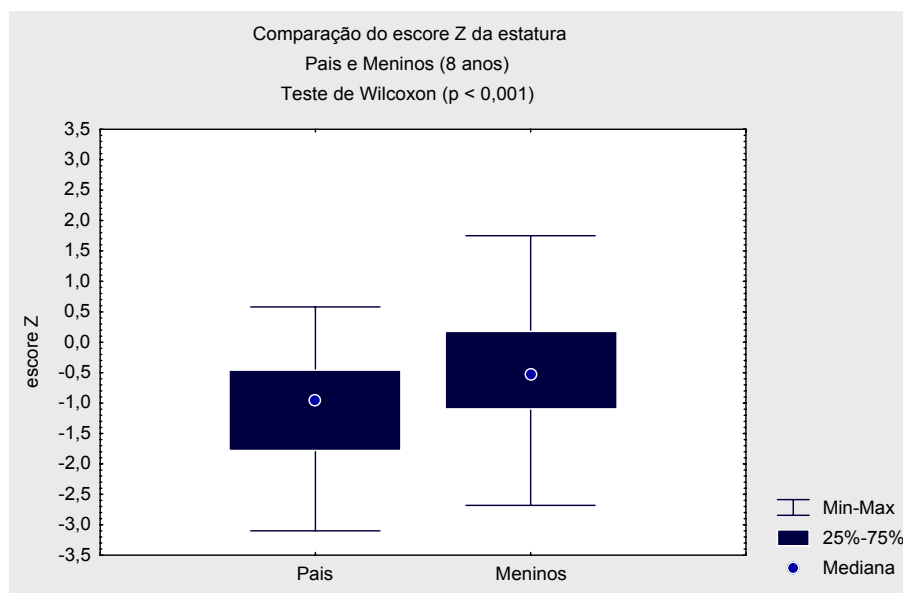
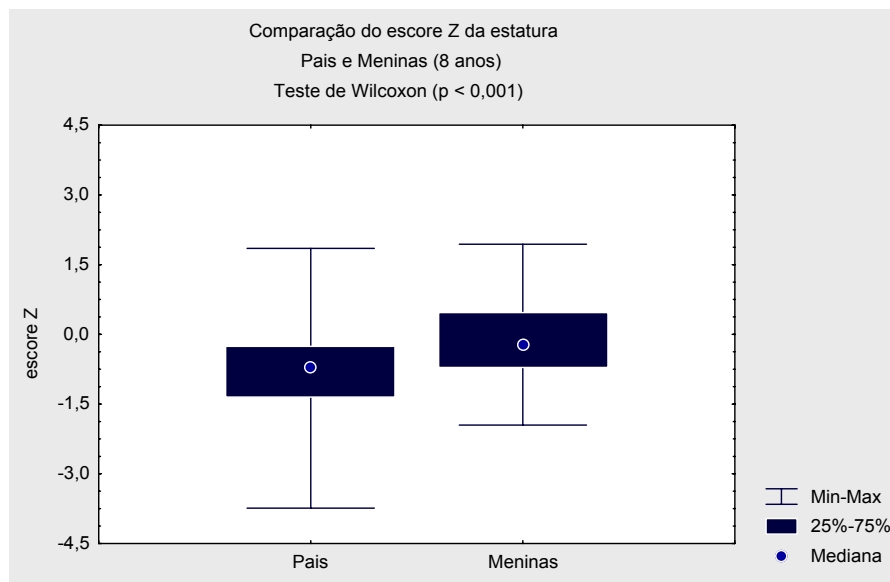


GRÁFICO 45 - COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA DAS MENINAS AOS 8 ANOS COM O ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS



4.15 ANÁLISE DOS ESCORES Z DE PESO E ESTATURA DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, DOSE DE $L-T_4$, NÍVEL DE T_4 INICIAL, CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, CONTROLE LABORATORIAL, ANEMIA E ETIOLOGIA DO HC

4.15.1 Análise dos Escores Z de Peso e Estatura de acordo com a Idade de Início do Tratamento e Dose de $L-T_4$

Observou-se diferença significativa do escore Z do peso e da estatura de acordo com a idade de início do tratamento, somente aos 3 meses (gráficos 46 a 49). Os pacientes que iniciaram o tratamento antes de 1 mês apresentaram escores Z de peso e estatura maiores aos 3 meses (gráficos 46 e 48).

GRÁFICO 46 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO

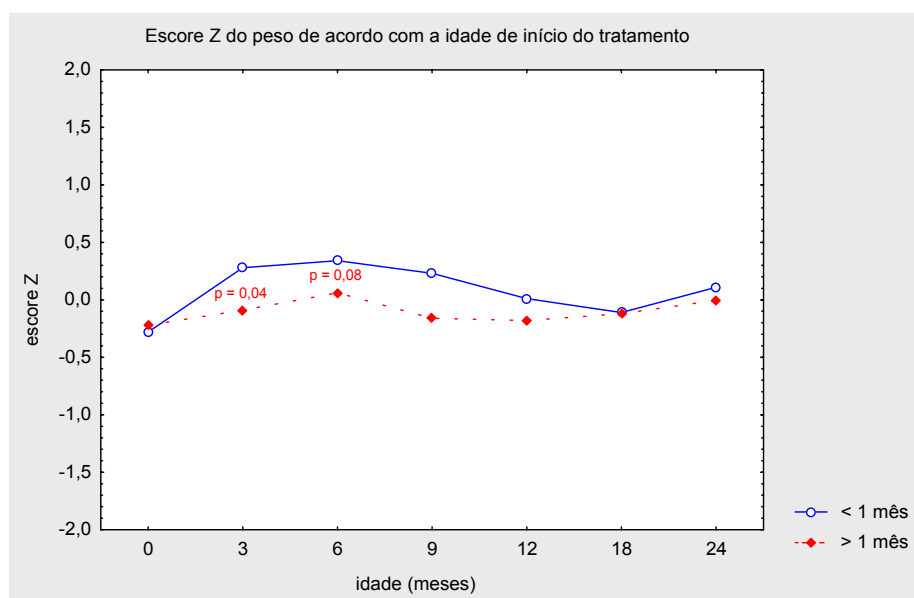


GRÁFICO 47 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO



GRÁFICO 48 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO

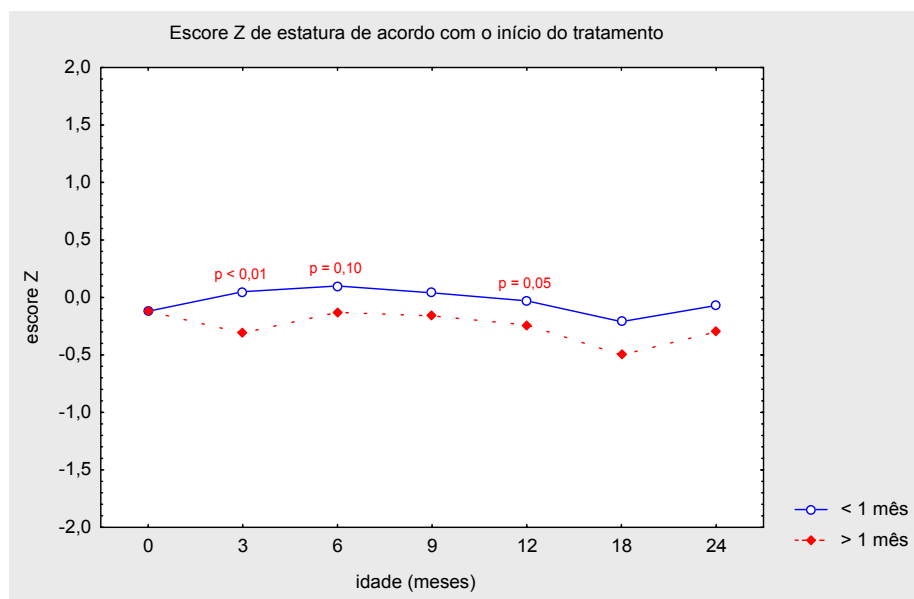
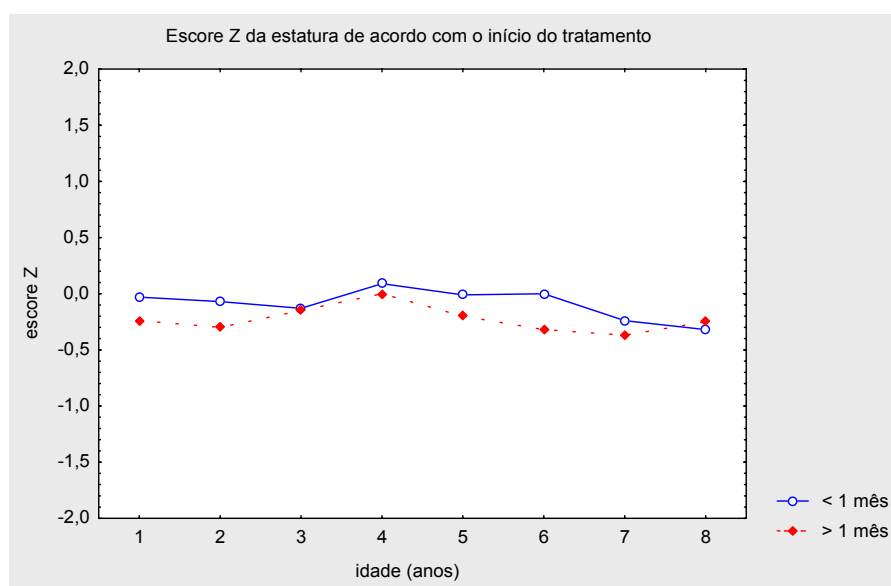


GRÁFICO 49 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO



Não se observou correlação entre a dose inicial de $I-T_4$ e o escore Z de estatura aos 2 ($r = 0,01$) e aos 8 anos ($r = 0,02$).

4.15.2 Análise dos Escores Z de Peso e Estatura de acordo com o Nível de T_4 Inicial

A análise da variação do escore Z do peso de acordo com o T_4 inicial, mostrou que os pacientes com T_4 inicial menor do que $2,5\mu\text{g/dL}$ apresentaram escore Z de peso maior do que os pacientes com T_4 inicial maior do que $2,5\mu\text{g/dL}$ aos 12 e 24 meses e aos 6 anos (gráficos 50 e 51).

GRÁFICO 50 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O T_4 INICIAL

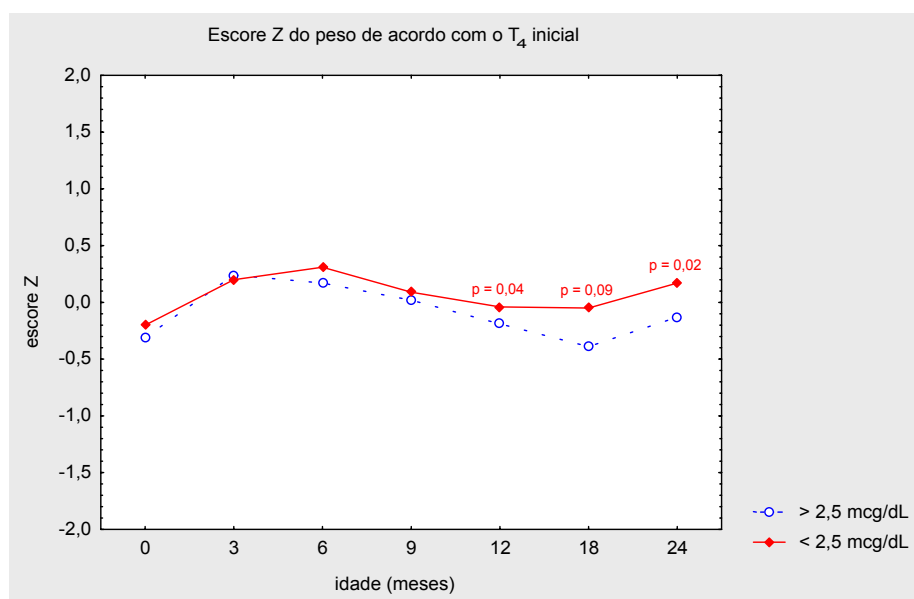
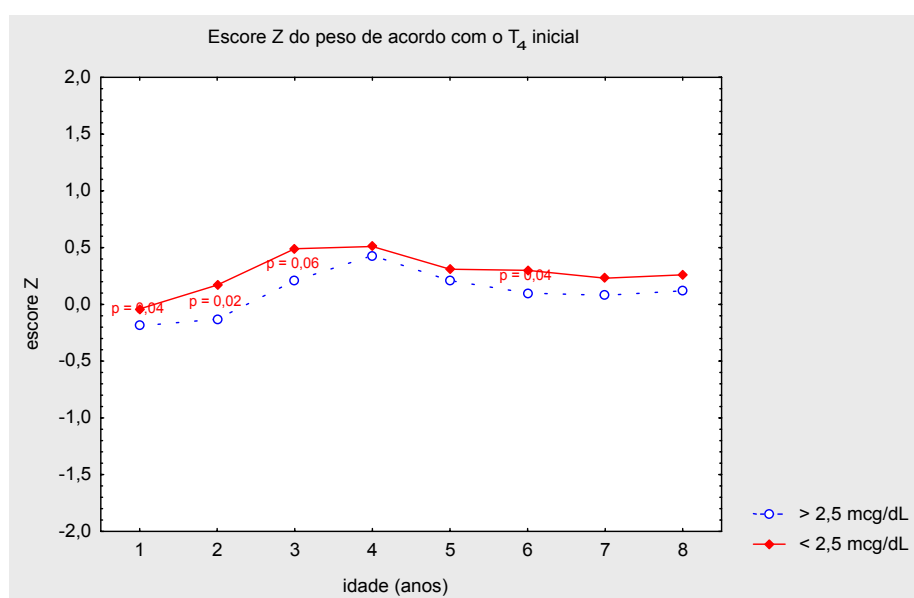


GRÁFICO 51 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O T_4 INICIAL



Não se observou diferença significativa dos valores do escore Z de estatura de acordo com o T_4 inicial (gráficos 52 e 53).

GRÁFICO 52 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O T_4 INICIAL

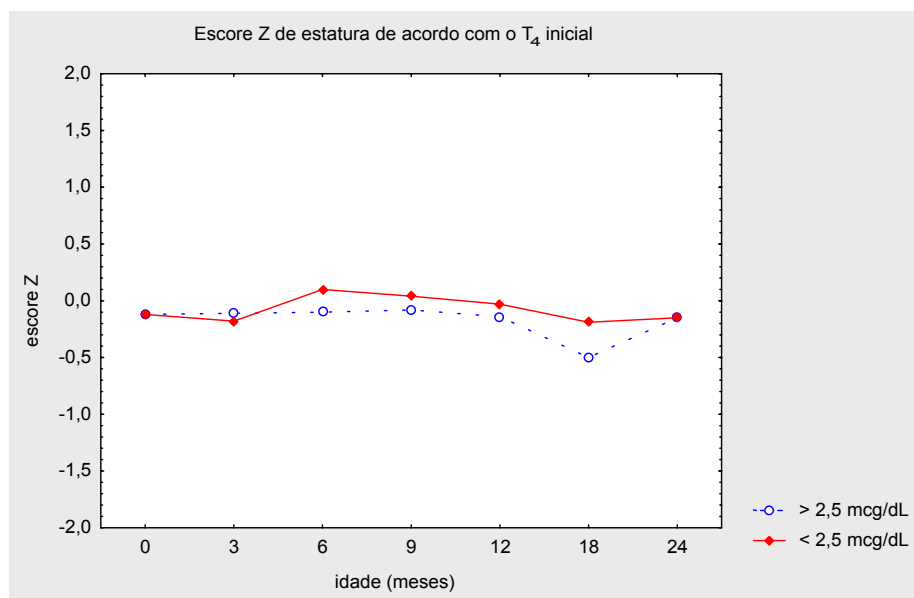
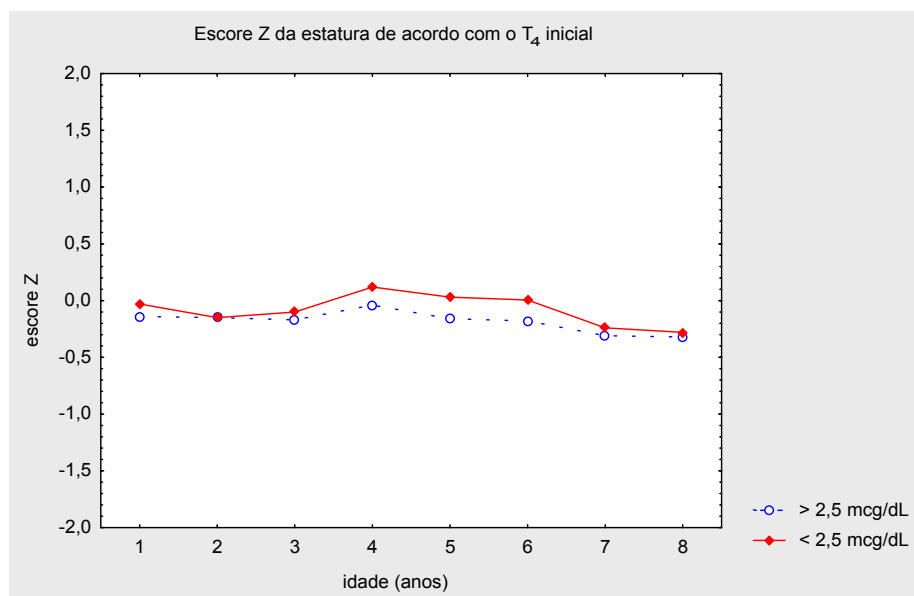


GRÁFICO 53 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O T_4 INICIAL



4.15.3 Análise do Escore Z de Peso e Estatura de acordo com a Renda Familiar e a Escolaridade Materna

Quando se analisou o escore Z de peso dos pacientes de acordo com a renda familiar, observou-se diferença significativa dos 12 meses aos 5 anos (gráficos 54 e 55). Os pacientes de famílias com renda menor do que 0,5 SM apresentaram escore Z do peso menor do que os de outros grupos.

GRÁFICO 54 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR

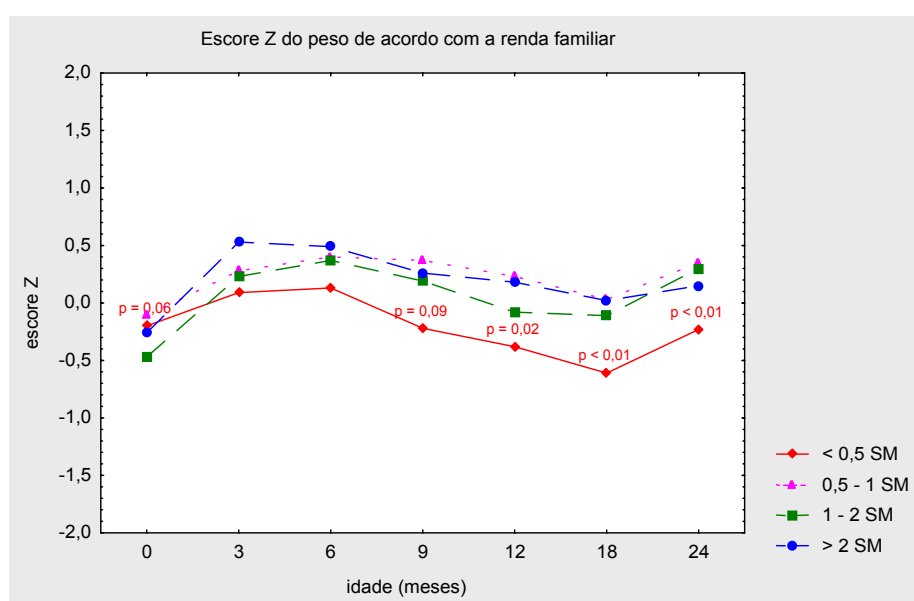
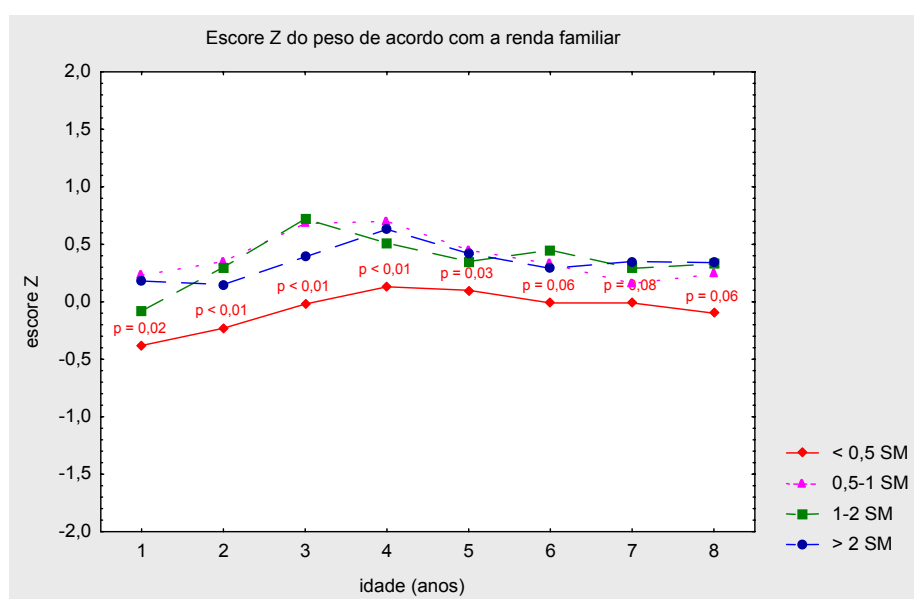


GRÁFICO 55 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR



Observou-se diferença significativa do escore Z da estatura de acordo com a renda familiar em todas as idades a partir de 3 meses (gráficos 56 e 57), sendo que os pacientes com renda menor apresentaram valores menores de escore Z da estatura.

GRÁFICO 56 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR

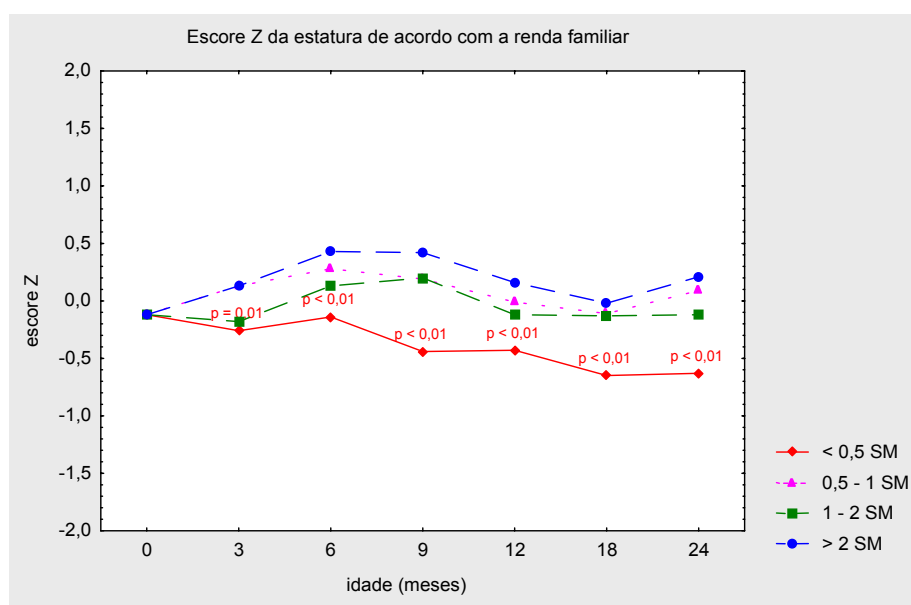
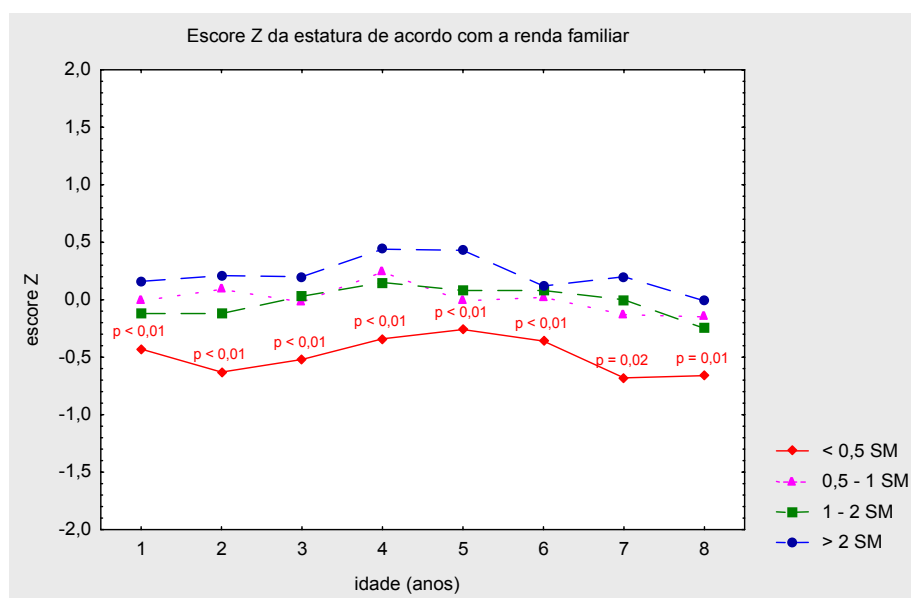


GRÁFICO 57 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR



Verificou-se diferença estatisticamente significativa no escore Z do peso de acordo com a escolaridade materna. As crianças cujas mães possuem nível médio

de escolaridade apresentaram escore Z de peso significativamente maior em relação ao nível fundamental aos 4 e aos 7 anos. Se retirado da análise o grupo com nível superior de escolaridade, a diferença foi significativa aos 18 meses e dos 3 aos 8 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos com nível médio e nível superior de escolaridade (gráficos 58 e 59).

GRÁFICO 58 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA

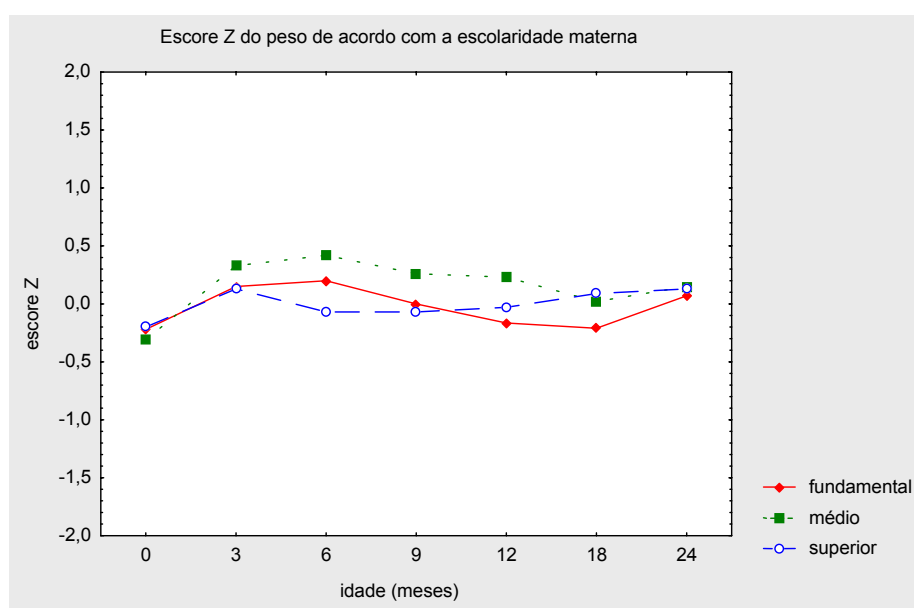
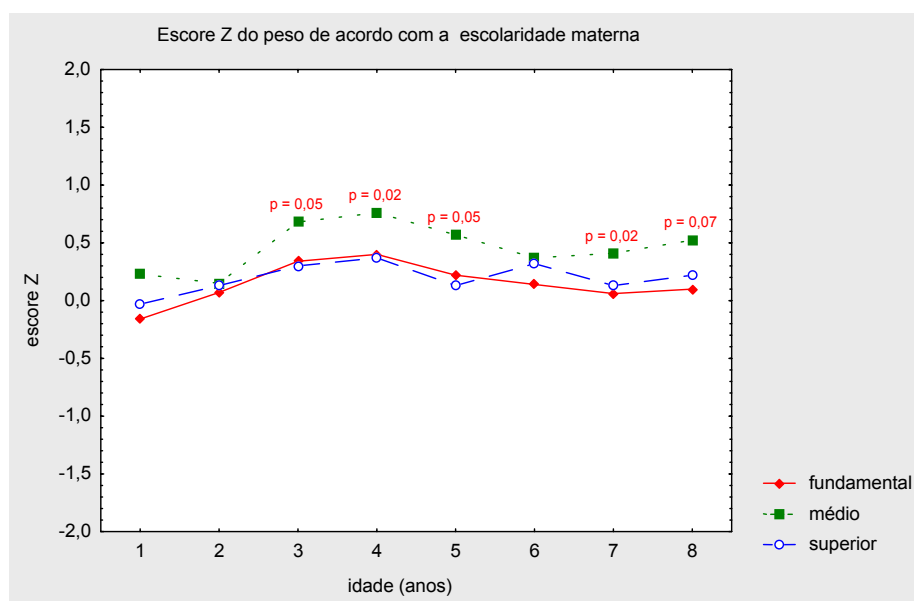


GRÁFICO 59 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA



Observou-se diferença significativa do escore Z da estatura de acordo com a escolaridade materna a partir dos 6 meses de idade. Os pacientes cujas mães possuem nível fundamental apresentaram escore Z da estatura menor do que aqueles cujas mães possuem nível médio, exceto aos 7 e 8 anos de idade. Também se identificou diferença significativa entre o nível fundamental e superior aos 3, 4 e 6 anos. Não se observou diferença significativa entre o nível médio e superior (gráficos 60 e 61).

GRÁFICO 60 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA

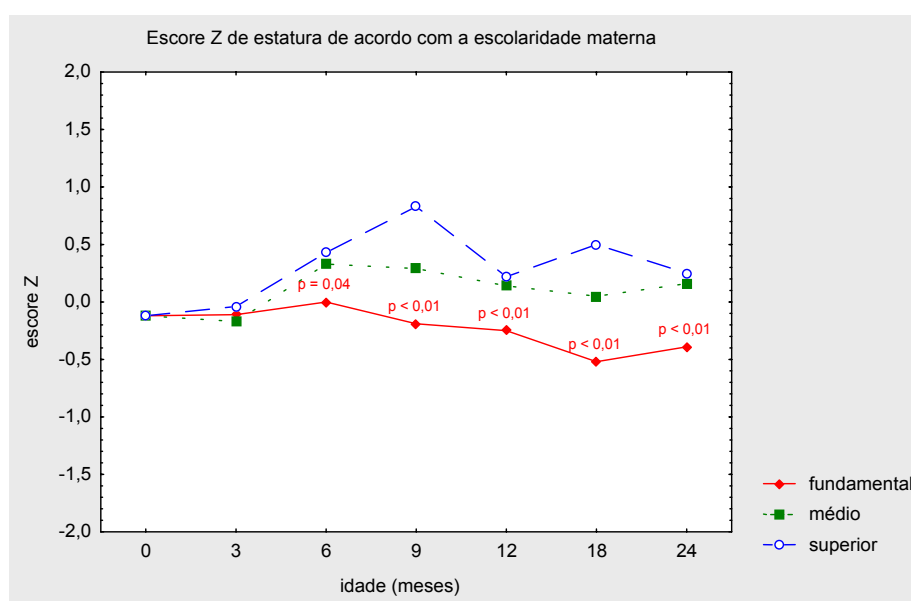
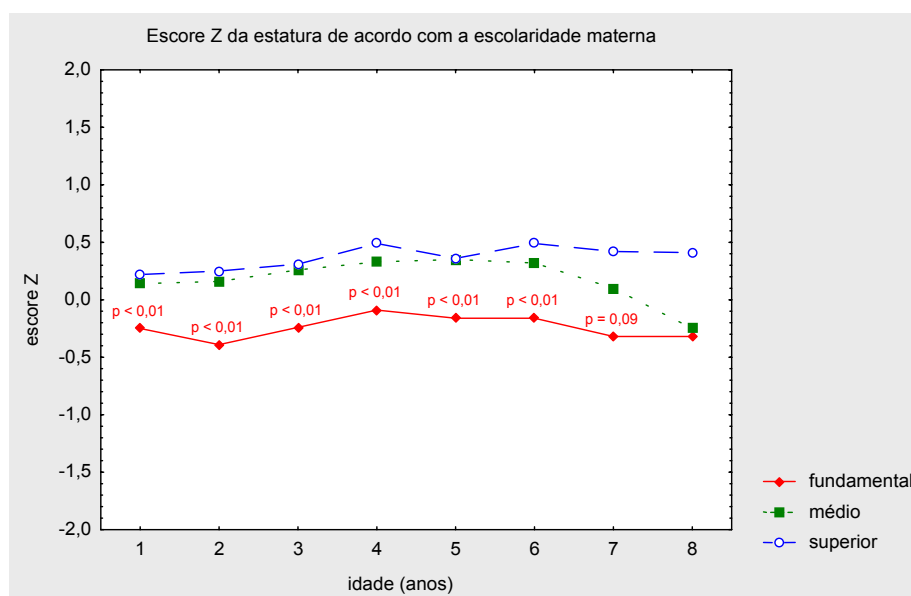


GRÁFICO 61 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA



4.15.4 Análise dos Escores Z do Peso e Estatura de acordo com o Controle Laboratorial e Presença de Anemia

Não se verificou diferença significativa dos valores do escore Z do peso de acordo com o controle laboratorial (gráficos 62 e 63).

GRÁFICO 62 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL

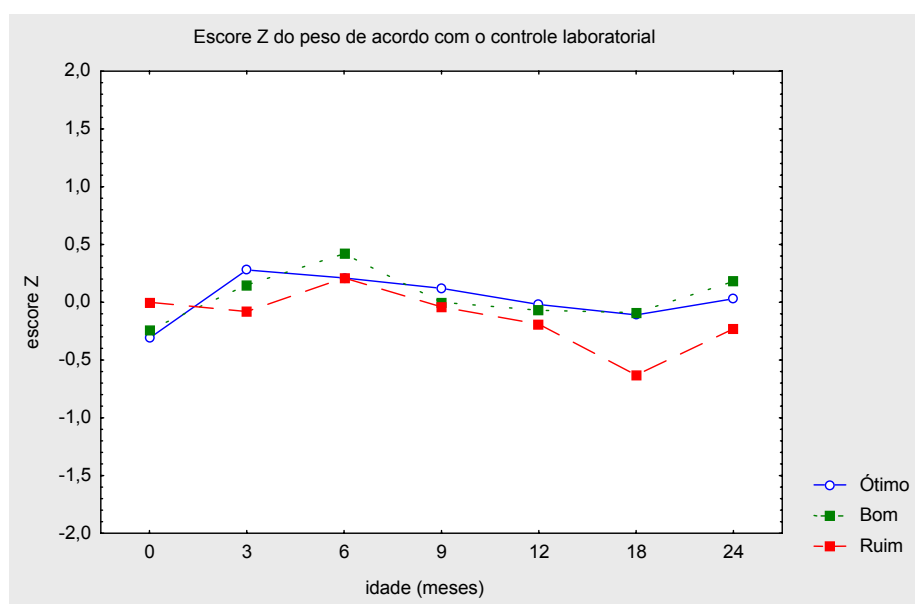
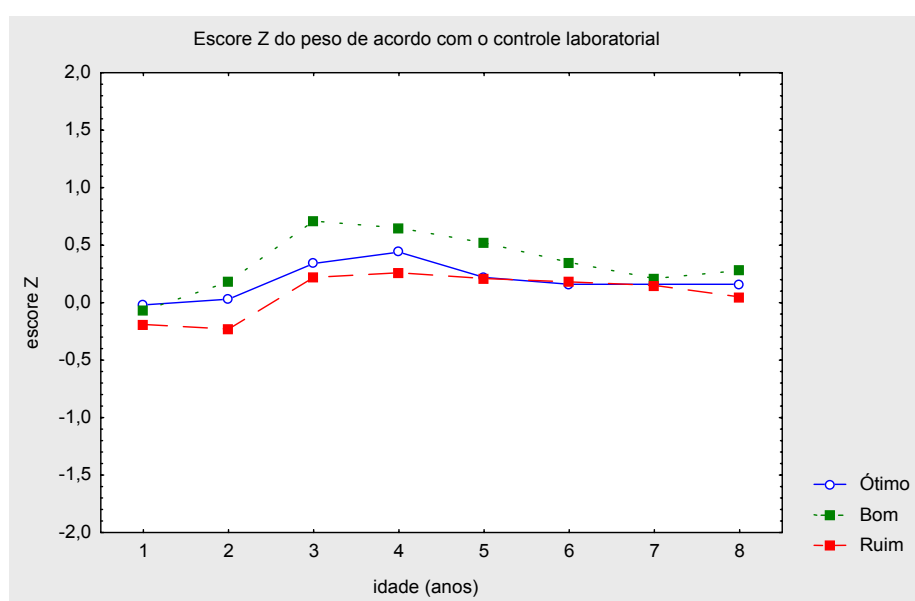


GRÁFICO 63 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL



Observou-se diferença significativa dos valores de escore Z da estatura de acordo com o controle laboratorial aos 3 meses, e dos 18 meses aos 3 anos de idade (gráficos 64 e 65).

GRÁFICO 64 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL

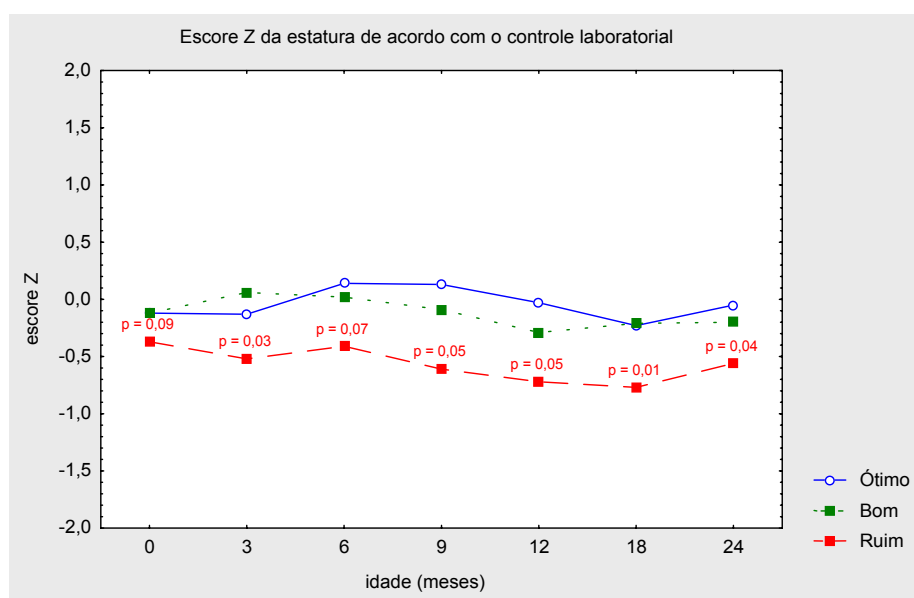
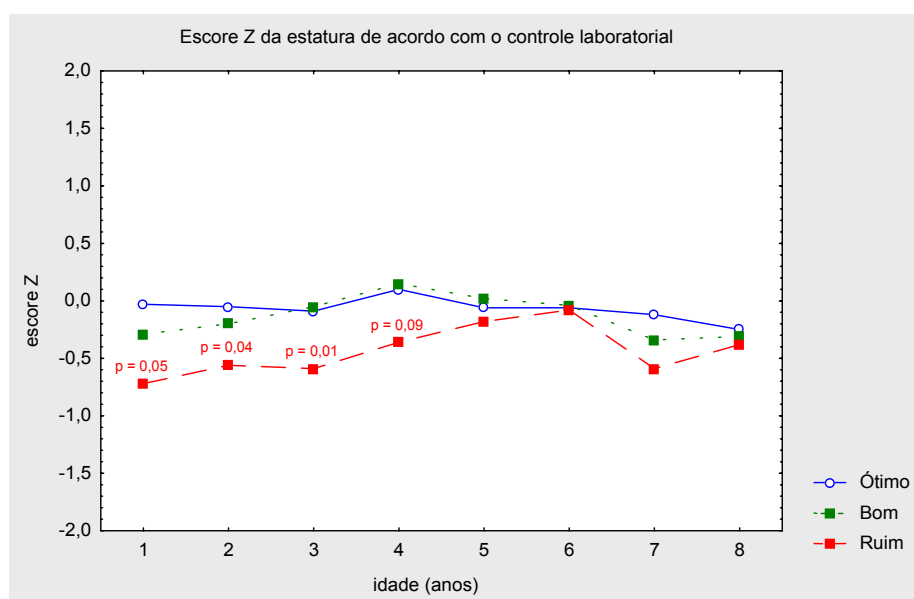


GRÁFICO 65 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL



Verificou-se diferença significativa dos valores do escore Z do peso de acordo com a presença de anemia nos primeiros 2 anos, exceto aos 6 meses (gráficos 66 e 67) e dos valores do escore Z de estatura até 3 anos (gráficos 68 e 69).

GRÁFICO 66 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA

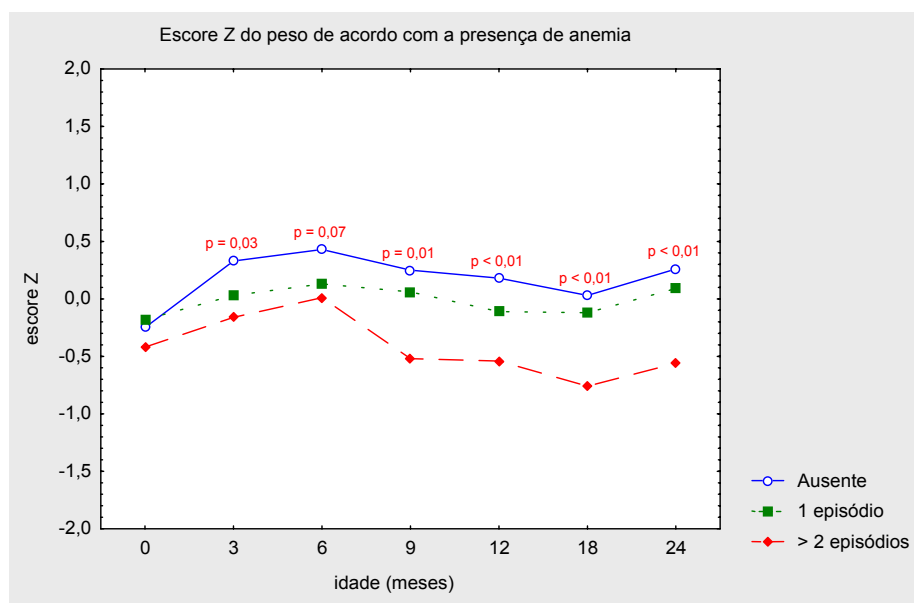


GRÁFICO 67 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA

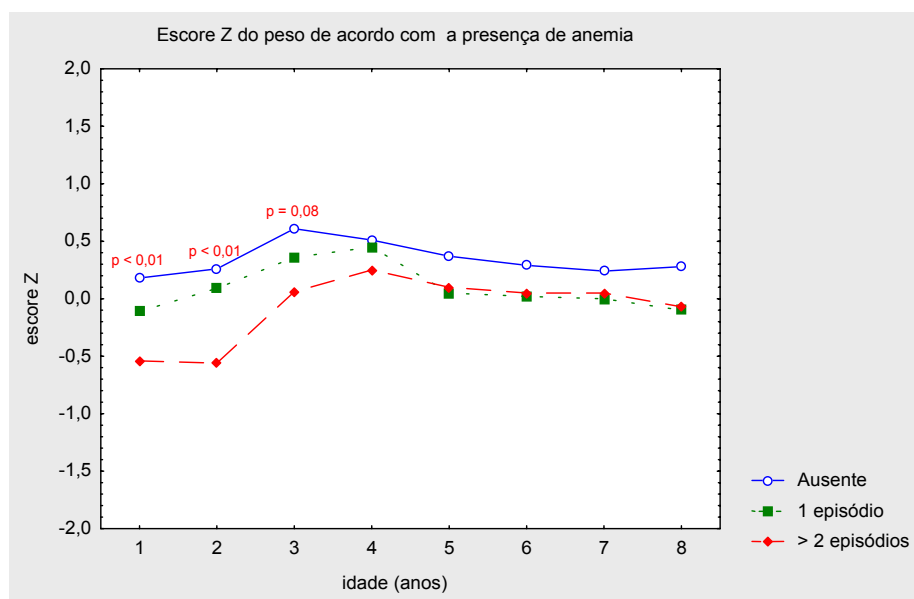


GRÁFICO 68 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA

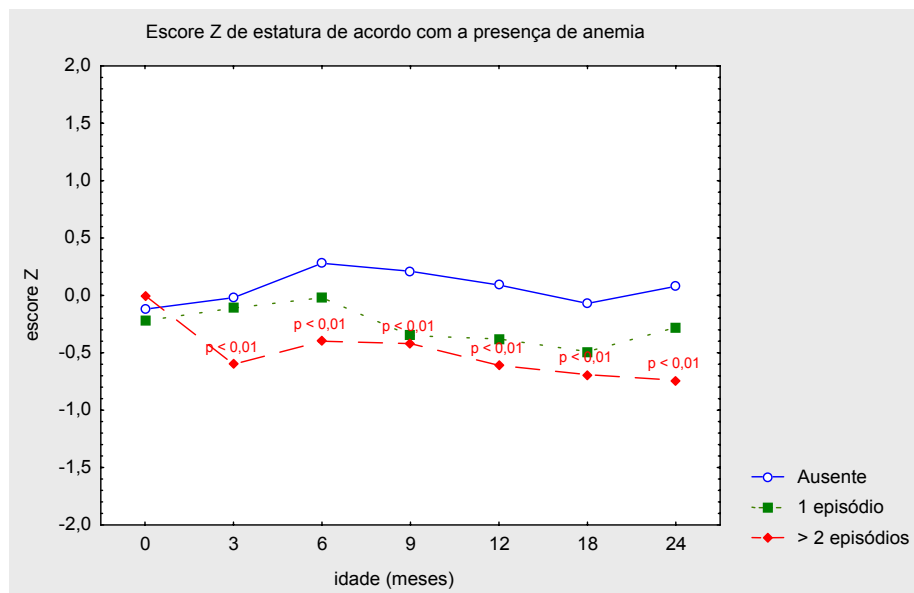
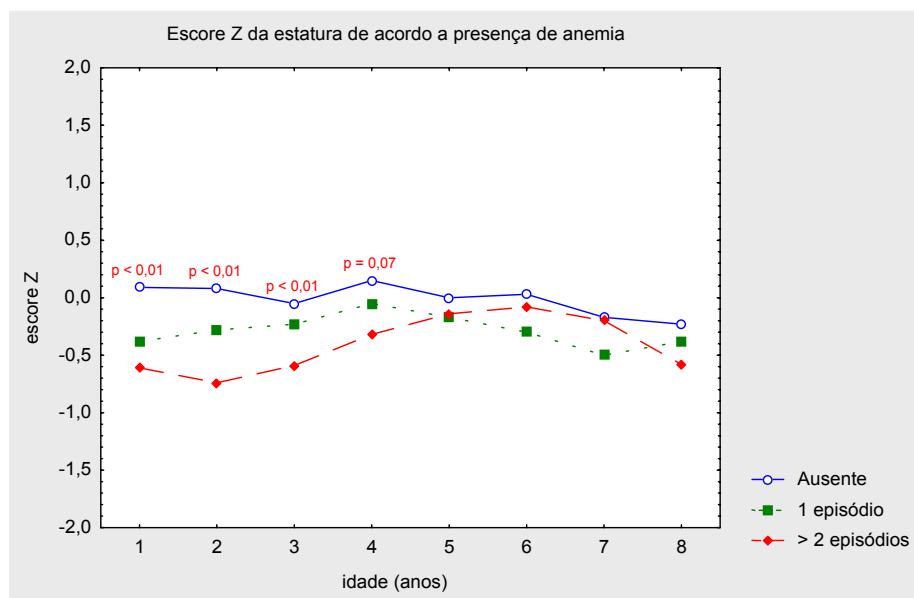


GRÁFICO 69 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA



4.15.5 Análise do Escore Z de Peso e Estatura de acordo com a Etiologia do HC

Observou-se diferença significativa dos valores do escore Z do peso de acordo com a etiologia. Os pacientes com agenesia apresentaram escore Z maior aos 12, 18 e 24 meses e aos 3 anos (gráficos 70 e 71). Contudo, não se verificou diferença significativa do escore Z da estatura de acordo com a etiologia (gráficos 72 e 73).

GRÁFICO 70 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA

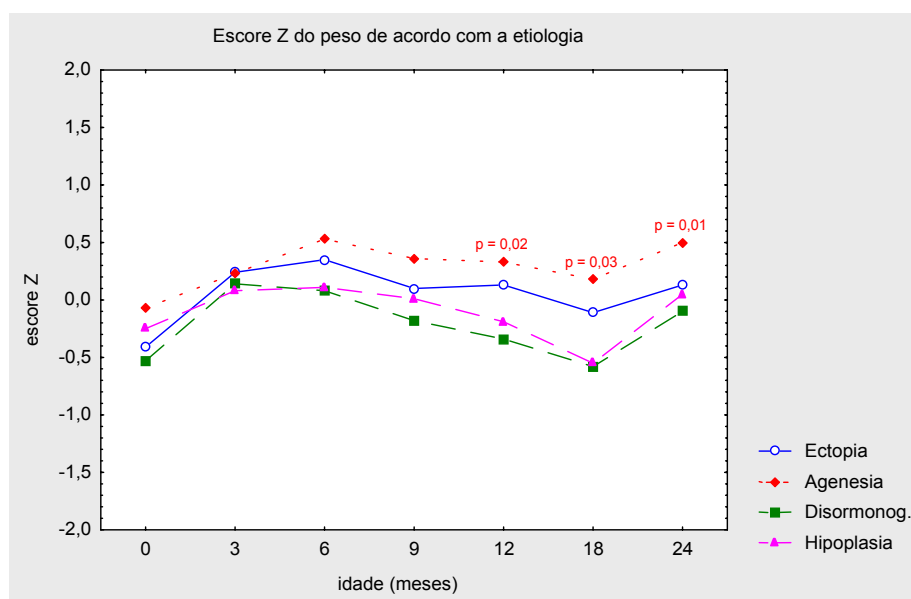


GRÁFICO 71 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ETIOLOGIA

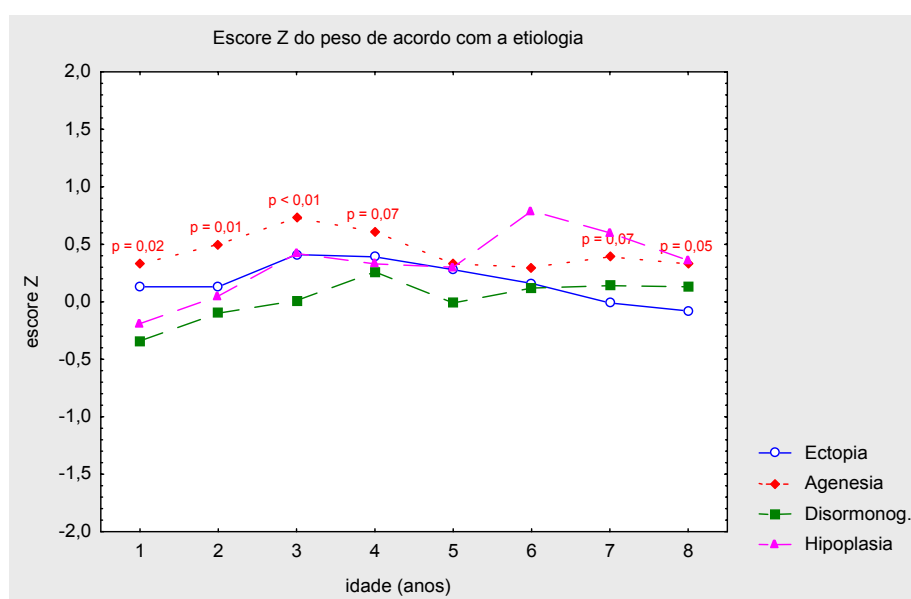


GRÁFICO 72 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES DE ACORDO COM A ETIOLOGIA

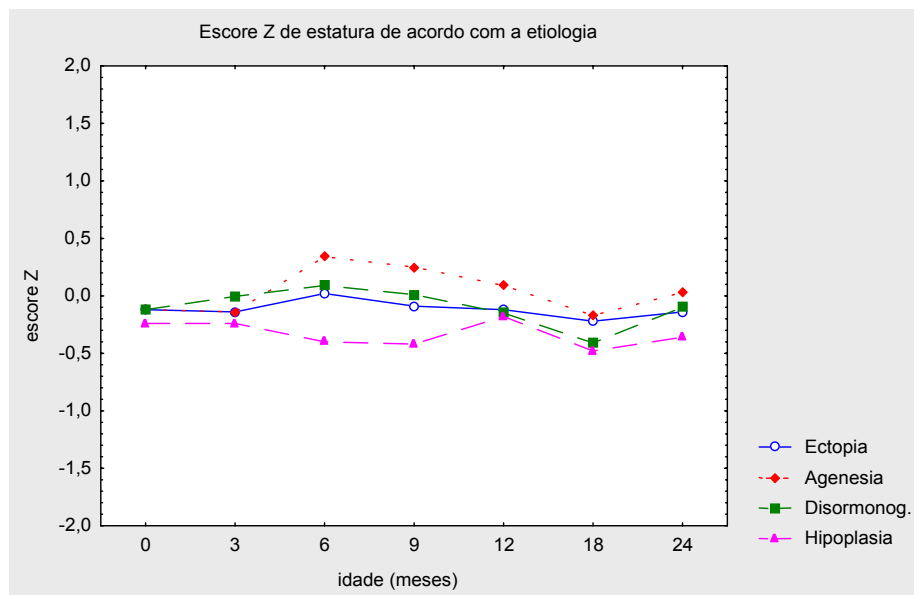
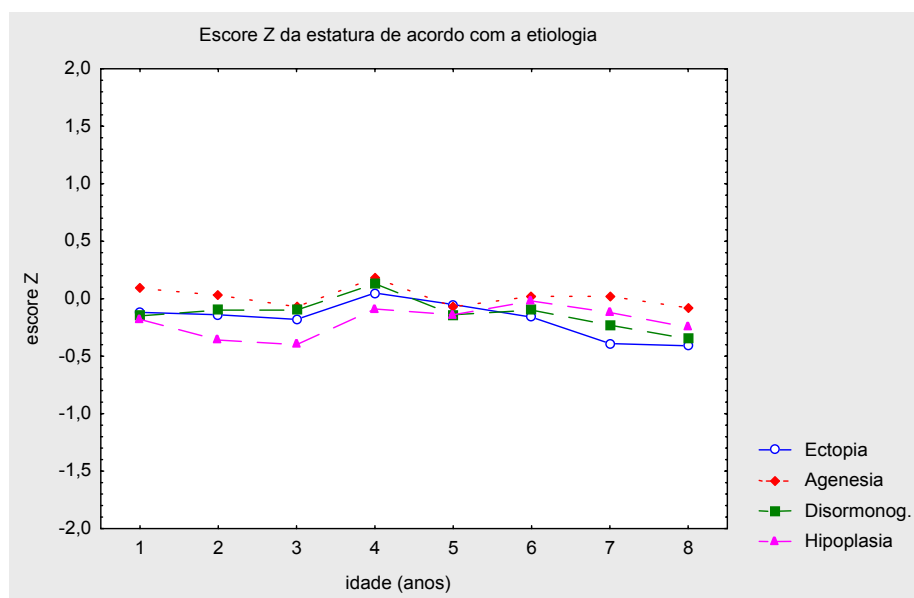


GRÁFICO 73 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 8 ANOS DE ACORDO COM A ETIOLOGIA



4.16 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO IMC

Nos gráficos 74 e 75 está representada a distribuição dos valores de IMC dos meninos e meninas a partir de 2 anos de acordo com os percentis do CDC/2000.

GRÁFICO 74 - DISTRIBUIÇÃO DO IMC (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

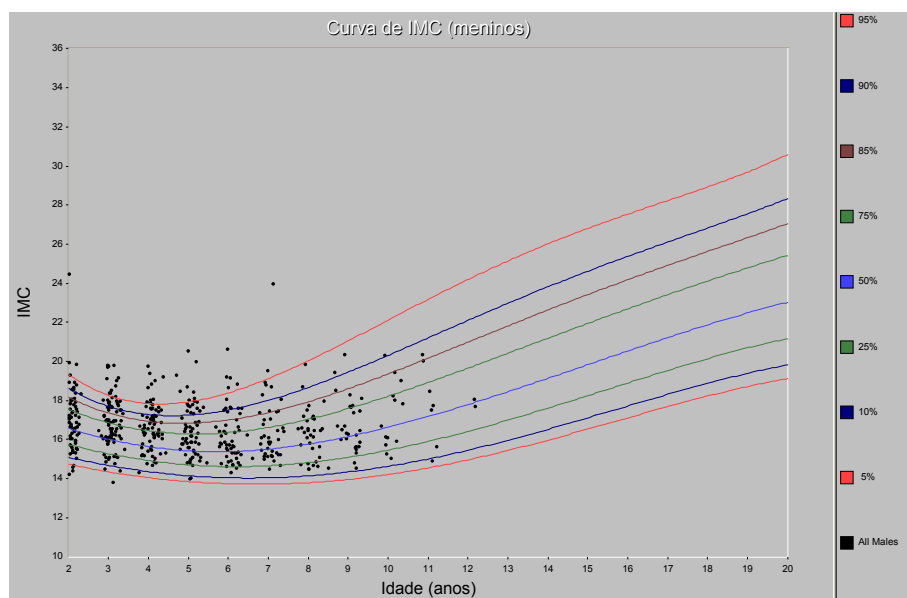
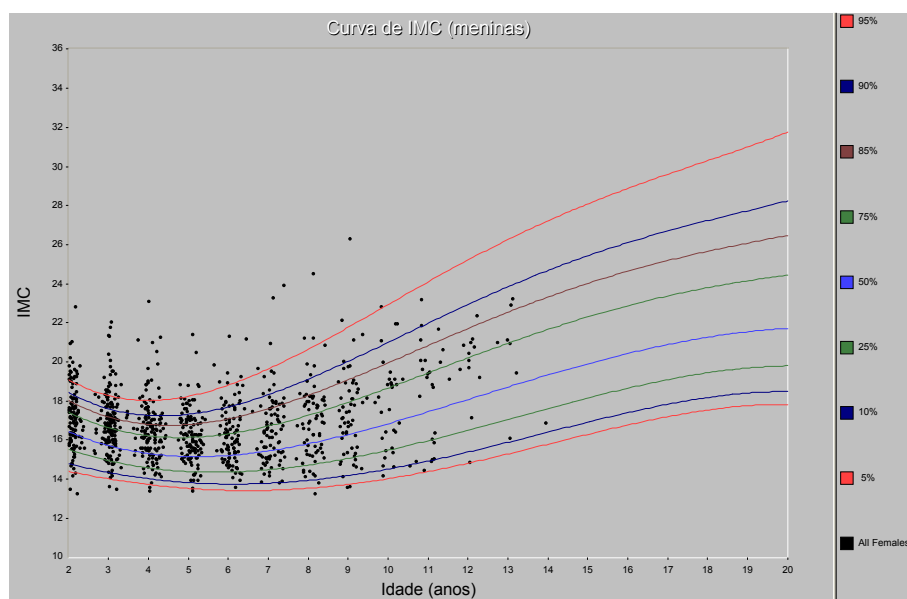


GRÁFICO 75 - DISTRIBUIÇÃO DO IMC (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000



Os gráficos 76 e 77 ilustram as variações das medianas do IMC em meninos e meninas.

GRÁFICO 76 - MEDIANAS DO IMC DE 2 A 12 ANOS (MENINOS)

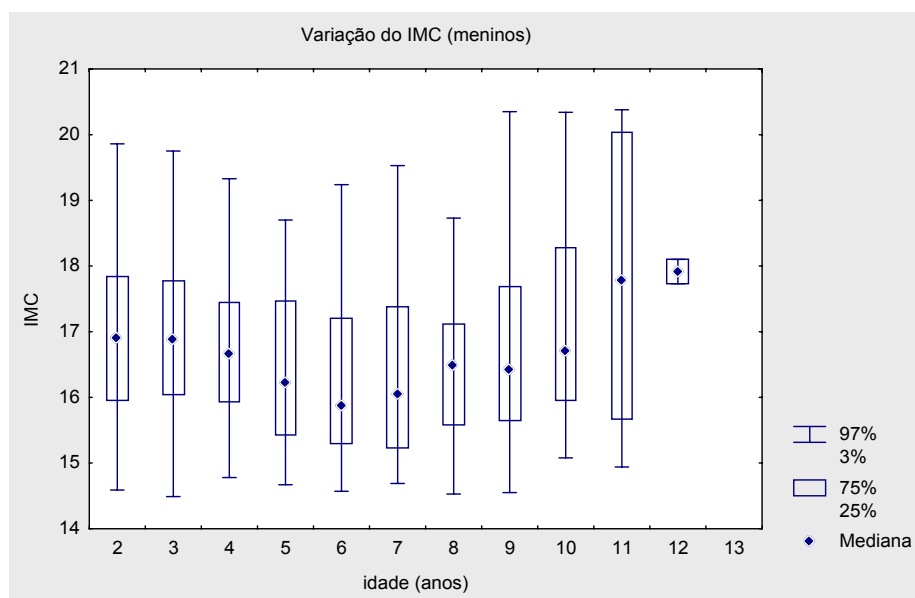
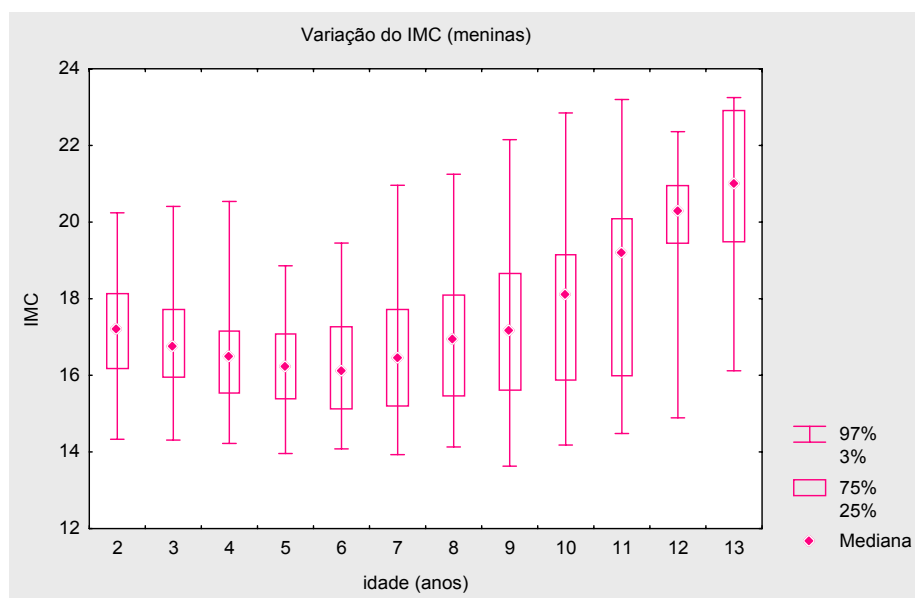
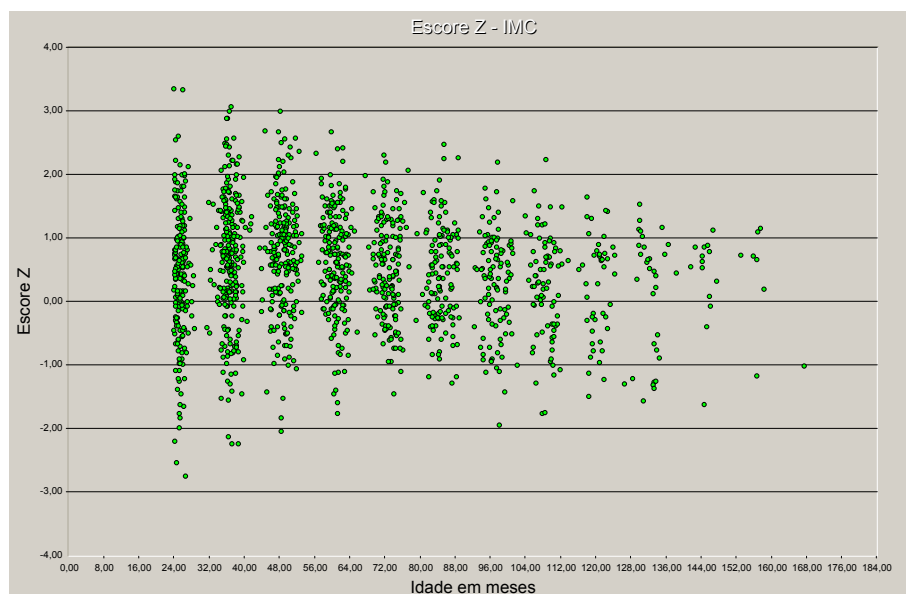


GRÁFICO 77 - MEDIANAS DO IMC DE 2 A 13 ANOS (MENINAS)



No gráfico 78 encontra-se a distribuição dos valores dos escores Z do IMC de meninos e meninas.

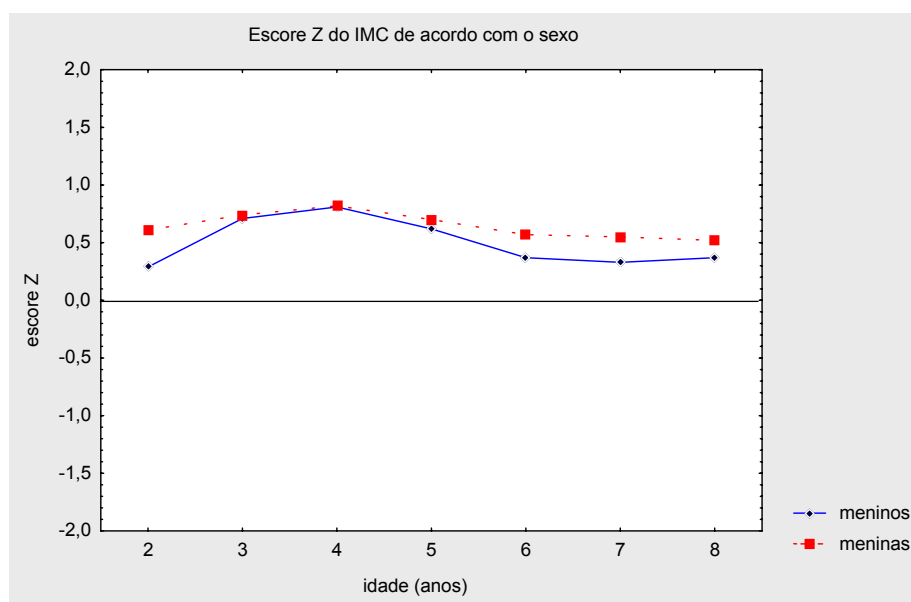
GRÁFICO 78 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES Z DO IMC DE ACORDO COM O CDC/2000 (MENINOS E MENINAS)



Os gráficos A.5.1 e A.5.2 (Apêndice 5) ilustram as variações das medianas dos escores Z do IMC em meninos e meninas. Na tabela A.3.3 (Apêndice 3) estão representadas as medianas dos escores Z do IMC nas diferentes idades. Observa-se que na faixa etária de 24 meses o número de pacientes com este dado é menor (187) do que o número de pacientes dos quais se dispõe de dados de peso e estatura (280), uma vez que o IMC só foi calculado nos pacientes com 24 meses completos.

Não se observou diferença significativa do escore Z do IMC de acordo com o sexo dos 2 aos 8 anos de idade (gráfico 79).

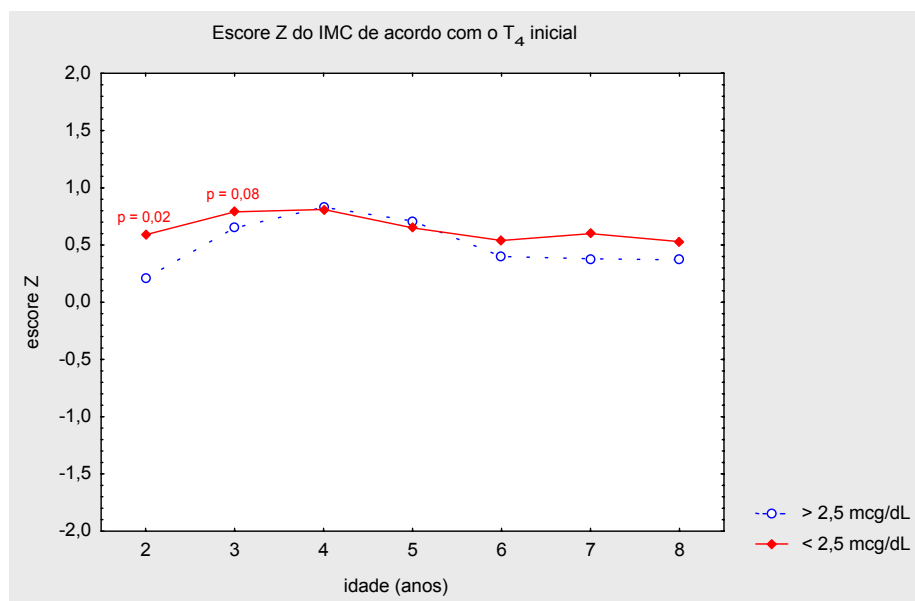
GRÁFICO 79 - VARIAÇÃO DA MEDIANA DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM O SEXO



Ao comparar-se o escore Z do IMC dos meninos em cada faixa etária com a mediana do IMC do CDC/2000 (escore Z zero), observou-se que o escore Z dos meninos foi significativamente maior dos 3 aos 6 anos e aos 8 anos. Em relação às meninas, verificou-se que o escore Z foi significativamente maior do que a mediana do CDC/2000 em todas as idades avaliadas (valores de p na tabela A.4.3 – Apêndice 4).

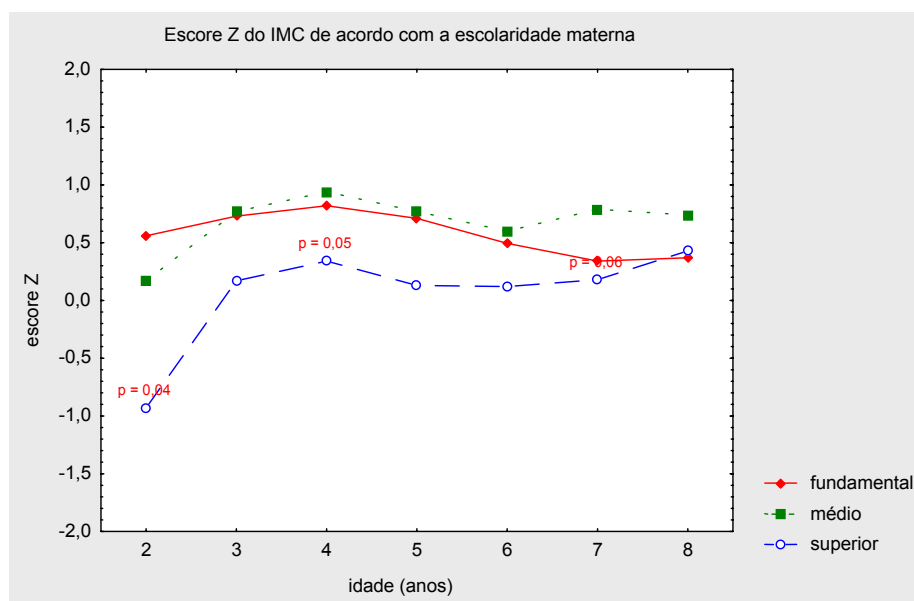
4.17 ANÁLISE DO IMC DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, T₄ INICIAL, RENDA FAMILIAR, ESCOLARIDADE MATERNA, CONTROLE LABORATORIAL, ANEMIA E ETIOLOGIA DO HC

Não se evidenciou diferença significativa escore Z do IMC em relação à idade de início do tratamento (gráfico A.6.1 – Apêndice 6). O gráfico 80 mostra a variação do escore Z do IMC de acordo com o T₄ inicial. Os pacientes com níveis de T₄ iniciais menores do que 2,50µg/dL apresentaram escore Z do IMC maior aos 2 anos de idade.

GRÁFICO 80 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM O T₄ INICIAL

Não se observou diferença significativa do escore Z do IMC dos pacientes de acordo com a renda familiar (gráfico A.6.2 – Apêndice 6). Entretanto, verificou-se diferença quando se considerou a escolaridade materna. Nos pacientes cujas mães possuíam nível superior de escolaridade observou-se escore Z do IMC menor que nos outros grupos, com diferença significativa aos 2 anos (gráfico 81). Se forem excluídos os pacientes com nível superior de escolaridade, que são em menor número, tem-se diferença estatisticamente significativa aos 7 anos, com os pacientes com nível fundamental apresentando IMC menor ($p=0,02$).

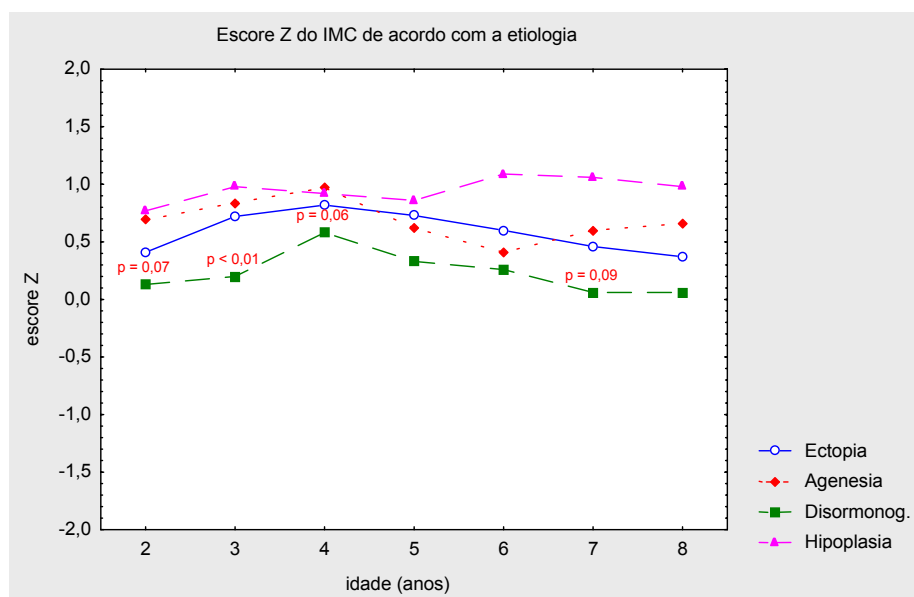
GRÁFICO 81 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA



Não se evidenciou diferença significativa do IMC dos pacientes de acordo com o controle laboratorial ou presença de anemia (gráficos A.6.3 e A.6.4 – Apêndice 6).

Comparando-se o escore Z do IMC dos pacientes de acordo com as diferentes etiologias do HC, observou-se que os pacientes com disormonogênese apresentaram IMC menor do que os outros grupos, com diferença significativa aos 3 anos de idade (gráfico 82).

GRÁFICO 82 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A ETIOLOGIA



4.18 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PC

Os gráficos 83 e 84 mostram a distribuição dos valores do PC desde o nascimento até os 36 meses em meninos e meninas.

GRÁFICO 83 - DISTRIBUIÇÃO DO PC DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINOS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000

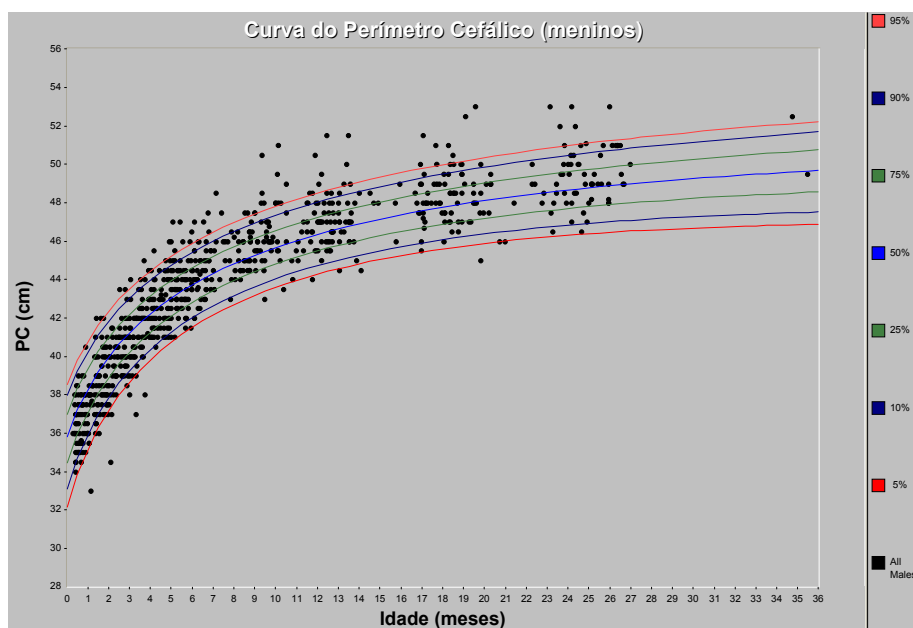
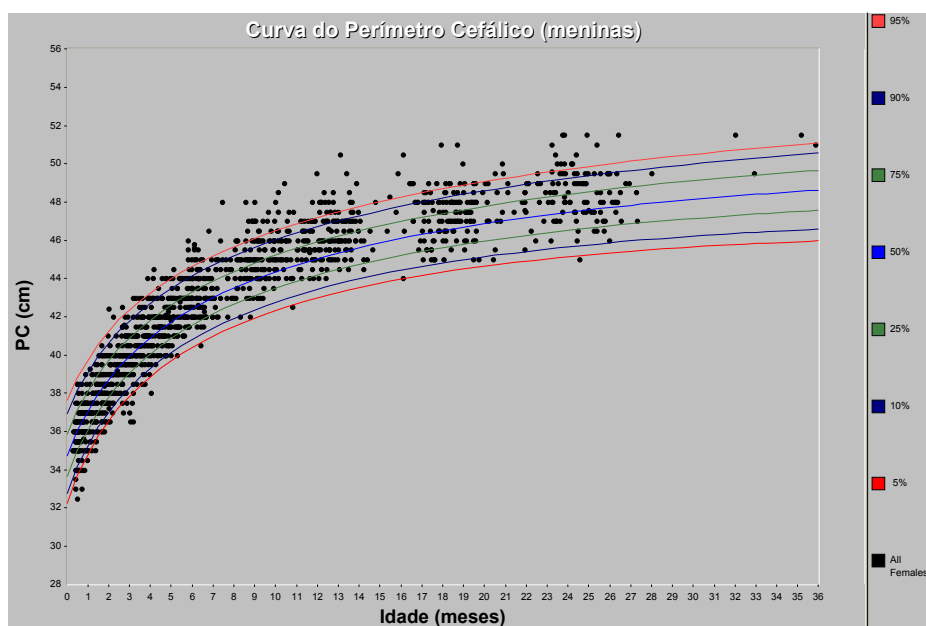


GRÁFICO 84 - DISTRIBUIÇÃO DO PC DO NASCIMENTO AOS 36 MESES (MENINAS) DE ACORDO COM OS PERCENTIS DO CDC/2000



Os gráficos 85 e 86 mostram as medianas do PC de meninos e meninas do nascimento aos 24 meses.

GRÁFICO 85 - MEDIANAS DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)

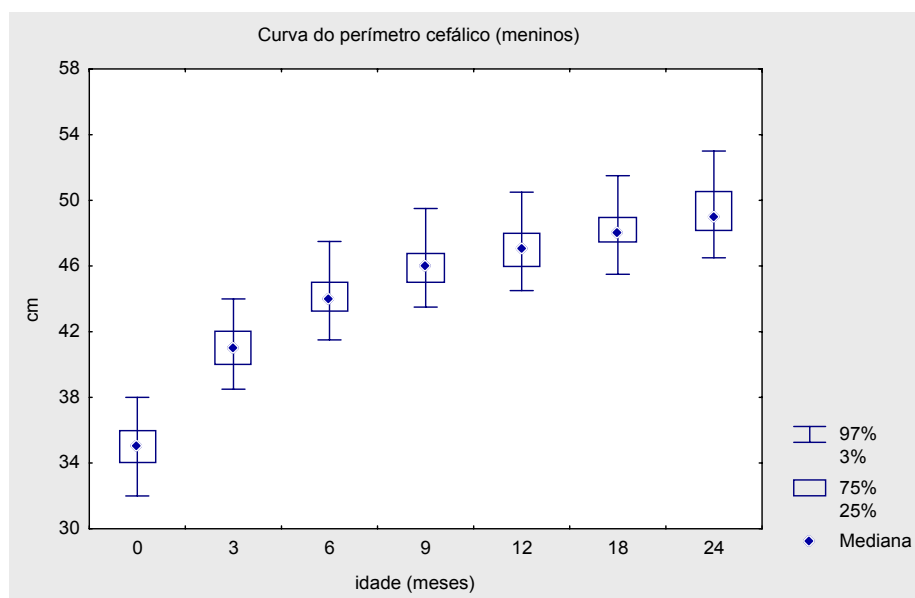
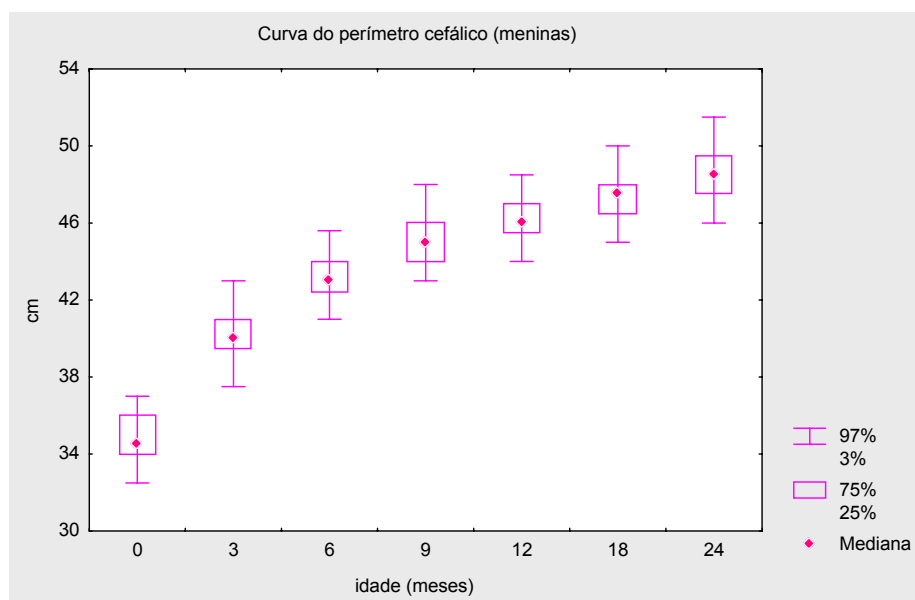


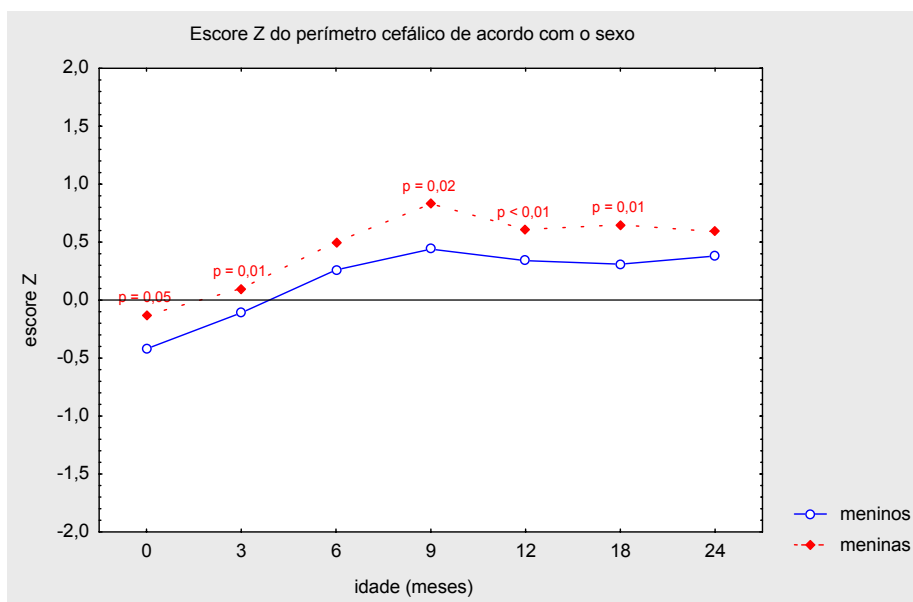
GRÁFICO 86 - MEDIANAS DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)



Os gráficos A.7.1 e A.7.2 (Apêndice 7) apresentam as medianas dos escores Z do PC do nascimento aos 24 meses. A tabela A.3.4 (Apêndice 3), as medianas dos escores Z do PC nas diferentes idades.

No gráfico 87 são mostradas as medianas dos escores Z do PC de acordo com o sexo. O PC das meninas foi significativamente maior que o dos meninos aos 3, 9, 12 e 18 meses.

GRÁFICO 87 - VARIAÇÃO DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM O SEXO



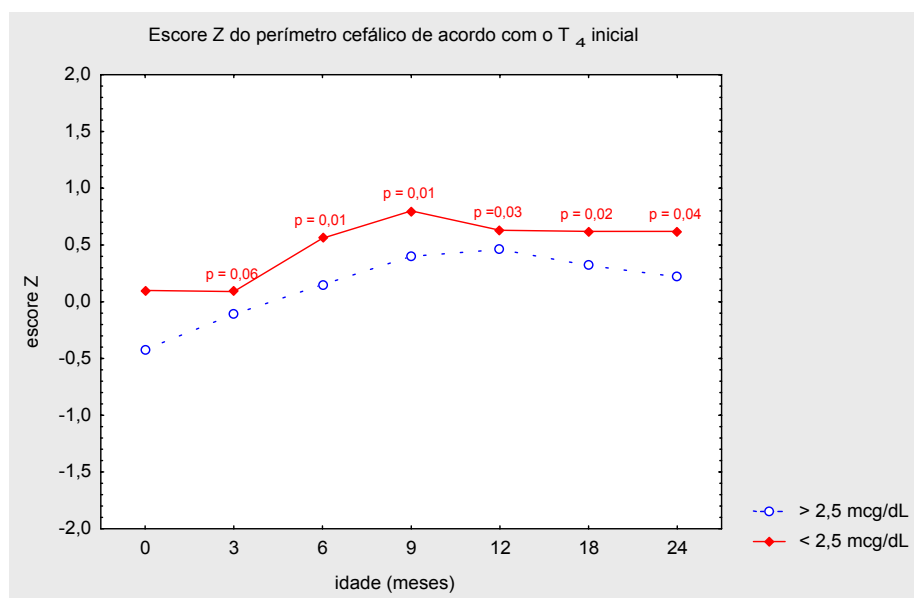
Comparando-se a mediana do escore Z do PC dos pacientes em cada faixa etária com a mediana do PC do CDC/2000 (escore Z zero), verificou-se que os meninos apresentaram PC significativamente menor ao nascimento e maior com 9 meses. As meninas apresentaram PC maior dos 6 meses aos 24 meses (valores de p na tabela A.4.4 – Apêndice 4).

4.19 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PC DE ACORDO COM IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, T₄ INICIAL, RENDA FAMILIAR, ESCOLARIDADE MATERNA, CONTROLE LABORATORIAL, PRESENÇA DE ANEMIA E ETIOLOGIA DO HC

Não se verificou diferença significativa dos valores dos escores Z do PC de acordo com a idade de início do tratamento (gráfico A.8.1 – Apêndice 8). Entretanto, observou-se diferença significativa dos valores de acordo com o T₄ inicial (gráfico 88).

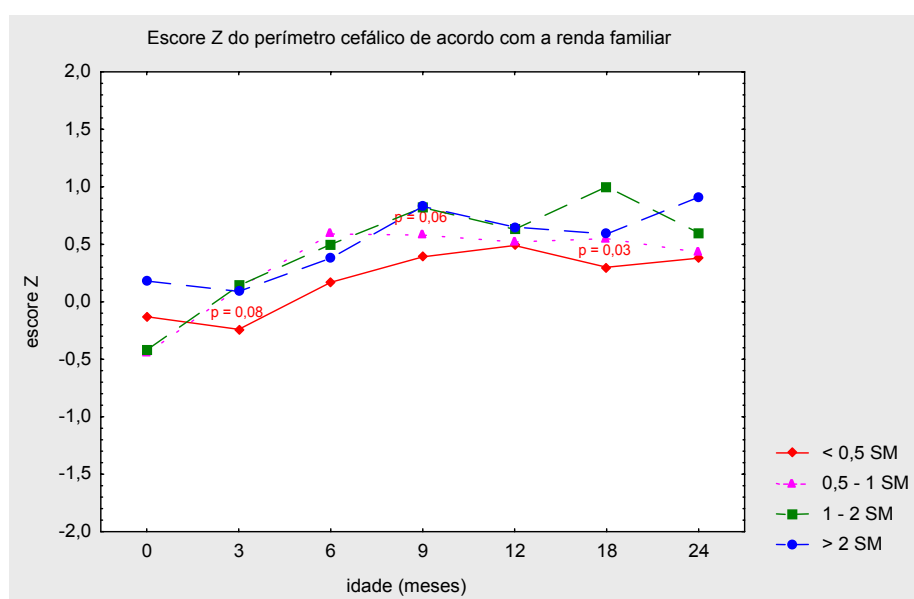
Os pacientes com T_4 inicial menor do que $2,50\mu\text{g/dL}$ apresentaram escore Z do PC maior, com diferença estatisticamente significativa a partir de 6 meses.

GRÁFICO 88 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM O T_4 INICIAL



Não se observou diferença significativa dos valores do escore Z do PC de acordo com a escolaridade materna (gráfico A.8.2 – Apêndice 8). Os pacientes com renda familiar *per capita* inferior a meio SM apresentaram PC menor com diferença estatisticamente significativa somente aos 18 meses ($p=0,03$) (gráfico 89).

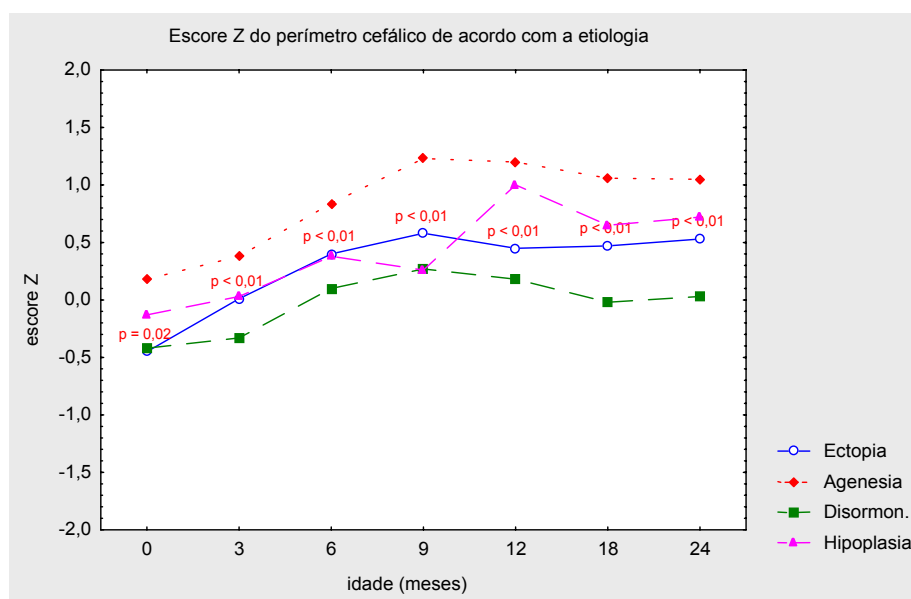
GRÁFICO 89 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR



Não se verificou diferença significativa dos valores do escore Z do PC em relação ao controle laboratorial ou em relação à presença ou não de anemia (gráficos A.8.3 e A.8.4 – Apêndice 8).

Observou-se diferença significativa dos valores do escore Z do PC de acordo com a etiologia (gráfico 90). Os pacientes com agenesia apresentaram escore Z do PC maior em todas as idades

GRÁFICO 90 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A ETIOLOGIA



4.20 ANÁLISE MULTIVARIADA

4.20.1 Escore Z do Peso aos 2 Anos e aos 8 Anos

No modelo da análise de regressão múltipla aplicada para identificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z do peso aos 2 anos de idade, foram incluídos: sexo, idade de início do tratamento, T_4 inicial, renda familiar, escolaridade materna, controle laboratorial, escore Z da estatura dos pais e escore Z do peso ao nascimento de 208 pacientes. As variáveis escore Z do peso ao nascimento, escore Z da estatura da mãe e T_4 inicial foram selecionadas como as

principais variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z do peso aos 2 anos ($R=0,48$, $p<0,001$) (tabela 18).

TABELA 18 - REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO PESO AOS 2 ANOS

| VARIÁVEIS INDEPENDENTES | COEFICIENTES | p |
|--------------------------------|--------------|---------|
| Escore Z do Peso ao Nascimento | 0,34 | < 0,001 |
| Escore Z da Estatura do Pai | 0,11 | 0,10 |
| Escore Z da Estatura da Mãe | 0,17 | 0,01 |
| Escolaridade da Mãe | -0,07 | 0,51 |
| Renda Familiar | 0,12 | 0,06 |
| Sexo | 0,17 | 0,21 |
| Idade de Início do Tratamento | -0,07 | 0,59 |
| T ₄ Inicial | -0,04 | 0,02 |
| Controle Laboratorial | -0,01 | 0,85 |

Se retirado do modelo o escore Z da estatura dos pais, as variáveis escore Z do peso ao nascimento, renda familiar e T₄ inicial são as variáveis selecionadas ($R=0,42$, $p<0,001$).

Para verificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z do peso aos 8 anos de idade, foram utilizadas as mesmas variáveis anteriores, além do escore Z do peso aos 2 anos de 91 pacientes. A variável escore Z do peso aos 2 anos foi a variável selecionada como principal determinante do escore Z do peso aos 8 anos ($R=0,78$, $p<0,001$) (tabela 19).

TABELA 19 - REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO PESO AOS 8 ANOS

| VARIÁVEIS INDEPENDENTES | COEFICIENTES | p |
|--------------------------------|--------------|---------|
| Escore Z do Peso ao Nascimento | -0,02 | 0,66 |
| Escore Z do Peso aos 2 Anos | 0,61 | < 0,001 |
| Escore Z da Estatura do Pai | 0,09 | 0,16 |
| Escore Z da Estatura da Mãe | 0,01 | 0,85 |
| Escolaridade da Mãe | -0,01 | 0,95 |
| Renda Familiar | 0,05 | 0,31 |
| Sexo | 0,01 | 0,86 |
| Idade de Início do Tratamento | -0,07 | 0,61 |
| T ₄ Inicial | -0,05 | 0,64 |
| Controle Laboratorial | -0,05 | 0,52 |

Se o escore Z do peso aos 2 anos não for incluído no modelo, as variáveis escore Z de estatura do pai, escore Z de estatura da mãe e escore Z do peso ao nascimento são as variáveis selecionadas como significativas ($R=0,61$, $p<0,001$).

Se retirado do modelo o escore Z da estatura dos pais, a variável que permanece como significativa é o escore Z do peso aos 2 anos ($R=0,57$, $p<0,001$). Se o escore Z do peso aos 2 anos e o escore Z da estatura dos pais não forem incluídos no modelo, as variáveis selecionadas são o escore Z do peso ao nascimento, a renda familiar e o sexo ($R=0,37$, $p=0,005$).

4.20.2 Escore Z da Estatura aos 2 Anos e aos 8 Anos

No modelo da análise de regressão múltipla para identificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z da estatura aos 2 anos de idade, foram incluídos: sexo, idade de início do tratamento, T_4 inicial, controle laboratorial, renda familiar, escolaridade materna, escore Z da estatura dos pais, e escores Z do peso e comprimento ao nascimento de 180 pacientes. Embora quase todas as variáveis tenham sido selecionadas como contribuintes, as que foram mais significativas foram o escore Z de estatura do pai, o escore Z de estatura da mãe e o escore Z do comprimento ao nascimento ($R=0,55$, $p<0,001$) (tabela 20).

TABELA 20 - REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DE ESTATURA AOS 2 ANOS

| VARIÁVEIS INDEPENDENTES | COEFICIENTES | p |
|---------------------------------------|--------------|---------|
| Escore Z do Peso ao Nascimento | 0,09 | 0,21 |
| Escore Z do Comprimento ao Nascimento | 0,19 | 0,02 |
| Escore Z da Estatura do Pai | 0,26 | < 0,001 |
| Escore Z da Estatura da Mãe | 0,20 | 0,0009 |
| Escolaridade da Mãe | 0,14 | 0,15 |
| Renda Familiar | 0,17 | 0,008 |
| Sexo | 0,25 | 0,03 |
| Idade de Início do Tratamento | -0,25 | 0,02 |
| T_4 Inicial | -0,01 | 0,31 |
| Controle Laboratorial | -0,10 | 0,21 |

Se retirado do modelo o escore Z da estatura dos pais, as variáveis escore Z do comprimento ao nascimento, renda familiar, escolaridade materna e idade de início do tratamento, apresentam um coeficiente de determinação final de 0,48, indicando que 48% da variabilidade da estatura aos 2 anos é determinada por estas variáveis ($p < 0,01$).

Para verificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z da estatura aos 8 anos de idade, foram incluídas no modelo as mesmas variáveis, quais sejam: sexo, idade de início do tratamento, T_4 inicial, controle laboratorial, renda familiar, escolaridade materna, escore Z da estatura dos pais, escore Z do peso e comprimento ao nascimento e escore Z da estatura aos 2 anos de 72 pacientes. A variável escore Z da estatura aos 2 anos foi a variável selecionada como contribuinte significativa ($R=0,80$, $p < 0,001$) (tabela 21).

TABELA 21 - REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DE ESTATURA AOS 8 ANOS

| VARIÁVEIS INDEPENDENTES | COEFICIENTES | p |
|---------------------------------------|--------------|---------|
| Escore Z do Peso ao Nascimento | -0,01 | 0,89 |
| Escore Z do Comprimento ao Nascimento | 0,19 | 0,06 |
| Escore Z da Estatura aos 2 Anos | 0,71 | < 0,001 |
| Escore Z da Estatura do Pai | 0,07 | 0,41 |
| Escore Z da Estatura da Mãe | -0,01 | 0,83 |
| Escolaridade da Mãe | -0,05 | 0,75 |
| Renda Familiar | 0,04 | 0,47 |
| Sexo | -0,19 | 0,20 |
| Idade de Início do Tratamento | -0,12 | 0,46 |
| T_4 Inicial | -0,00 | 0,98 |
| Controle Laboratorial | 0,01 | 0,90 |

Se o escore Z da estatura aos 2 anos for excluído, o escore Z da estatura dos pais e o escore Z do comprimento ao nascimento são as variáveis selecionadas, com um coeficiente de determinação de 0,49 ($p=0,001$). Se o escore Z da estatura dos pais for excluído do modelo, o escore Z da estatura aos 2 anos e o escore Z do comprimento ao nascimento são as variáveis consideradas como significativas ($R=0,79$, $p < 0,01$). Se não for incluída no modelo o escore Z da estatura aos 2 anos,

o escore Z do comprimento ao nascimento e a renda familiar permanecem como principais contribuintes ($R=0,42$, $p=0,01$).

4.20.3 Escore Z do IMC aos 2 Anos e aos 8 Anos

No modelo da análise de regressão múltipla aplicada para verificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z do IMC aos 2 anos de idade, foram incluídos: sexo, idade de início do tratamento, T_4 inicial, controle laboratorial, renda familiar, escolaridade materna, escore Z da estatura dos pais, escore Z do peso e comprimento ao nascimento de 122 pacientes. As variáveis escore Z do peso ao nascimento, escolaridade materna, T_4 inicial, renda familiar e sexo apresentaram um coeficiente de determinação final de 0,56, indicando que 56% da variabilidade do escore Z do IMC aos 2 anos é determinada por estas variáveis ($p<0,001$) (tabela 22).

TABELA 22 - REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO IMC AOS 2 ANOS

| VARIÁVEIS INDEPENDENTES | COEFICIENTES | p |
|---------------------------------------|--------------|---------|
| Escore Z do Peso ao Nascimento | 0,35 | < 0,001 |
| Escore Z do Comprimento ao Nascimento | 0,02 | 0,81 |
| Escore Z da Estatura do Pai | 0,06 | 0,48 |
| Escore Z da Estatura da Mãe | 0,01 | 0,85 |
| Escolaridade da Mãe | -0,50 | 0,0007 |
| Renda Familiar | 0,22 | 0,01 |
| Sexo | 0,41 | 0,01 |
| Idade de Início do Tratamento | 0,21 | 0,16 |
| T_4 Inicial | -0,08 | 0,001 |
| Controle Laboratorial | 0,06 | 0,57 |

Para verificar quais as variáveis relacionadas com a variabilidade do escore Z do IMC aos 8 anos de idade, foram incluídos no modelo: sexo, idade de início do tratamento, T_4 inicial, controle laboratorial, renda familiar, escolaridade materna, escore Z da estatura dos pais, escore Z do peso e comprimento ao nascimento e escore Z do IMC aos 2 anos de 47 pacientes. O escore Z do peso e da estatura aos 2 anos e o escore Z do IMC aos 2 anos foram as variáveis selecionadas ($R=0,63$, $p<0,001$) (tabela 23).

TABELA 23 - REGRESSÃO MÚLTIPLA PARA SELEÇÃO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS RELACIONADAS AO ESCORE Z DO IMC AOS 8 ANOS

| VARIÁVEIS INDEPENDENTES | COEFICIENTES | p |
|---------------------------------------|--------------|----------|
| Escore Z do Peso ao Nascimento | 0,00 | 0,93 |
| Escore Z do Comprimento ao Nascimento | 0,03 | 0,77 |
| Escore Z do Peso aos 2 Anos | 0,54 | < 0,0001 |
| Escore Z da Estatura aos 2 Anos | -0,32 | 0,0007 |
| Escore Z do IMC aos 2 Anos | 0,53 | 0,01 |
| Escore Z da Estatura do Pai | 0,08 | 0,31 |
| Escore Z da Estatura da Mãe | 0,04 | 0,56 |
| Escolaridade da Mãe | 0,07 | 0,63 |
| Renda Familiar | 0,02 | 0,74 |
| Sexo | 0,06 | 0,72 |
| Idade de Início do Tratamento | -0,06 | 0,67 |
| T ₄ Inicial | 0,00 | 0,79 |
| Controle Laboratorial | 0,10 | 0,39 |

Se não for incluído no modelo o escore Z do IMC aos 2 anos, as variáveis escore Z do peso e escore Z da estatura aos 2 anos permanecem como as mais significativas ($R=0,55$, $p<0,001$). Se não forem incluídos no modelo os escore Z de IMC, peso e estatura aos 2 anos, nenhuma das demais variáveis é significativa na determinação do escore Z do IMC aos 8 anos.

5 DISCUSSÃO

5.1 DESCRIÇÃO GERAL

Desde a implantação do programa piloto de triagem neonatal para HC no Estado do Paraná em 1990, a coordenação do programa estabeleceu que todos os pacientes detectados seriam avaliados em um único serviço, com o objetivo de possibilitar uma abordagem padronizada de todos os casos, detectar dificuldades e características próprias da população e melhorar o entendimento do problema. Outro aspecto importante é o atendimento desses pacientes em um hospital-escola, que permite que estudantes de medicina e médicos em programas de pós-graduação tenham contato com o problema e conheçam a importância e os resultados do tratamento precoce da doença. Essa centralização possibilitou a realização deste estudo.

Foram avaliados 280 pacientes de no mínimo dois anos e no máximo 13 anos. Devido ao tamanho menor da amostra após 8 anos, optou-se por correlacionar o peso e a estatura com as diferentes variáveis somente até 8 anos. Sessenta e cinco por cento da amostra era constituída por meninas concordando com dados da literatura que mostram prevalência maior da doença em meninas, numa proporção de 2:1 (FISHER, 2002).

5.2 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS

A renda familiar mensal *per capita* foi menor do que meio salário mínimo em 37,18% das famílias. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que 19,1% da população do Estado do Paraná com mais de 10 anos de idade tem renda mensal menor do que 0,5 SM mensal *per capita*, 14,3% entre 0,5 e 1 SM, 29,6% entre 1 e 2 SM e 36,7% tem renda maior do que 2 SM. Neste estudo, somente 13,71% das famílias apresentam renda maior do que 2 SM. Vale ressaltar que os dados do IBGE dizem respeito a pessoas com 10 anos ou

mais, enquanto neste estudo foi considerada a renda familiar *per capita*, incluindo crianças com menos de 10 anos (IBGE, 2004).

Em relação à escolaridade, observou-se que a maior parte dos pais (60,30%) e das mães (62,22%) não completou o ensino fundamental. Dados do IBGE (2004) mostram que 9,20% da população do Estado do Paraná com mais de 10 anos de idade é constituída de pessoas analfabetas ou com menos de 1 ano de estudo; cerca de 53,90% tem de 1 a 8 anos de estudo (que equivale ao ensino fundamental), 24,10% tem de 9 a 11 anos de estudo (que equivale ao ensino médio); 11,40% tem de 12 a 15 anos de estudo (que equivale ao nível superior) (IBGE, 2004). Esta distribuição é semelhante aos níveis de escolaridade dos pais dos pacientes deste estudo, exceto pela proporção menor de analfabetos e nível superior.

5.3 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS E TRATAMENTO

A idade de início do tratamento dos pacientes não foi ideal, considerando-se que alguns pacientes, nos primeiros anos da implementação da triagem neonatal no Estado do Paraná, iniciaram o tratamento tardiamente. A mediana foi de 21 dias, sendo que 73,60% dos pacientes iniciaram o tratamento antes de 1 mês. Entretanto, observa-se que a mediana da idade de início do tratamento vem diminuindo ano após ano e, em 2005, foi de 15 dias (NESI-FRANÇA et al., 2005). Esta melhora provavelmente se deve a uma maior divulgação do programa, maior conscientização dos profissionais de saúde e da população em geral. A partir de 1994, a convocação e reconvocação dos pacientes passou a ser realizada por uma equipe de assistentes sociais, que também passou a realizar um trabalho de esclarecimento e orientação aos hospitais e Unidades de Saúde. A partir de 1996, uma enfermeira começou a orientar os serviços sobre a coleta das amostras. Este trabalho de orientação é fundamental, em decorrência da constante rotatividade dos profissionais que são responsáveis pela coleta de sangue, e contribuiu também para que o tratamento pudesse ser iniciado mais precocemente.

Os estudos têm recomendado que, para que se obtenha desenvolvimento intelectual semelhante à população controle, o tratamento deve ser iniciado até 14 dias de vida, com dose adequada de *l*-T₄, de 10-15µg/kg/dia (DUBUIS et al., 1996; VAN VLIET, 1999; GRÜTERS, JENNER e KRUDE, 2002; SIMONEAU-ROY et al., 2004). Esta dose já tem sido utilizada na UEP desde o início do acompanhamento dos pacientes com HC, em 1991. A dose média inicial utilizada neste grupo de pacientes foi de 11,65µg/kg/dia.

A mediana do TSH durante todo o acompanhamento manteve-se abaixo de 10mU/L. A elevação das concentrações séricas de TSH em pacientes portadores de HC em tratamento tem sido relatada por vários autores, com uma frequência de TSH acima de 7mU/L ou acima de 10mU/L variando de 34,00 a 52,00% dos pacientes no primeiro ano de vida e 42,00 a 43,00% no segundo e terceiro ano. Tais elevações nas concentrações de TSH estão associadas com a dose de *l*-T₄ administrada e com os valores do T₄ sérico. Nos pacientes com HC, tem-se observado que valores de T₄ entre a faixa média e inferior da normalidade têm sido associados com elevações nas concentrações de TSH, sugerindo que os pacientes com hipotireoidismo necessitam de doses mais altas de *l*-T₄ para manter o TSH normal, e que o TSH seria um parâmetro melhor para monitorar o tratamento do que o T₄. O TSH também pode ser mais útil em identificar pacientes que usam a medicação somente antes das consultas médicas, que podem permanecer com valores de T₄ normais e elevações persistentes de TSH (GRANT, FUGGLE e SMITH, 1993).

O T₄ total manteve-se entre 12-16µg/dL nos primeiros 2 anos e entre 8-14µg/dL após esta idade, de acordo com os parâmetros recomendados pela literatura (FISHER, 1991; AMERICAN ACADEMY..., AMERICAN THYROID..., LAWSON WILKINS, 2006).

O controle laboratorial avaliado de acordo com os níveis de T₄ foi considerado ótimo em 63,92%, regular em 25,00% e ruim em 11,07%. Valores elevados de TSH, com T₄ normal ou baixo, durante o acompanhamento foram utilizados para ajuste de dose (dados não apresentados).

Verificou-se diferença estatisticamente significativa do controle laboratorial entre os diferentes graus de renda e escolaridade, sendo o controle ruim mais frequentemente observado em pacientes de famílias com menor renda e escolaridade. Esses dados sugerem que o tratamento inadequado está relacionado com dificuldades da família para obtenção da medicação ou com a suspensão do tratamento por falta de compreensão da doença. O medicamento para o tratamento do HC é de relativo baixo custo e desde a publicação das Portarias de 2002 (Portaria SAS n.º 390 em 10 de junho de 2002 e Portaria SAS n.º 848 em 6 de novembro de 2002) tem sido fornecido gratuitamente nas Regionais de Saúde, desde que o paciente apresente documentação necessária, que é fornecida no momento da consulta médica. Antes do fornecimento da medicação pelas Regionais de Saúde, os pacientes precisavam comprá-la, e sempre que se evidenciava dificuldade por parte da família, o Serviço Social da UEP entrava em contato com a Secretaria da Saúde do município para obter recursos para prover o medicamento.

As dificuldades socioeconômicas prejudicam o entendimento da doença e das repercussões do tratamento irregular, além de dificultar o acesso às consultas. Em vista disso, é fundamental o papel da equipe multidisciplinar no manejo da criança com HC. O trabalho junto às famílias, à comunidade e aos serviços de saúde melhora o acesso ao tratamento dos pacientes menos favorecidos economicamente. Não obstante o nível socioeconômico baixo da maioria das famílias deste estudo, devido ao trabalho de conscientização permanente e à busca ativa dos pacientes que não comparecem às consultas, o índice de abandono de tratamento foi de somente 4,20% até 2005 (NESI-FRANÇA et al., 2005).

A ocorrência de anemia foi observada em 40,00% dos pacientes. A anemia causada pelo hipotireoidismo é do tipo normocrômica e normocítica e está relacionada à diminuição do requerimento de oxigênio e diminuição da produção de eritropoetina (LARSEN e DAVIES, 2002). Outros autores relatam a ocorrência de anemia macrocítica e, quando ocorre anemia microcítica, geralmente está associada à deficiência de ferro (OSKI, 1992; DALLMAN, YIP e OSKI, 1992). Estudo anterior

realizado com uma parte desta coorte mostrou presença de anemia em 40,50%, sendo a forma hipocrômica microcítica a mais prevalente (NESI-FRANÇA, 1997). Estes dados são semelhantes a outros estudos brasileiros que mostram prevalência de anemia em torno de 40 a 50% em crianças menores de 5 anos não portadoras de HC (BATISTA FILHO e RISSIN, 2003; SILVA, GIUGLIANI e AERTS, 2001). Estudos nacionais têm mostrado que, apesar da diminuição dos índices de desnutrição no Brasil, a prevalência de anemia tem aumentado (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2001; BATISTA FILHO e RISSIN, 2003). A presença de anemia também foi mais freqüente nos pacientes com pior controle laboratorial. As características socioeconômicas dos pacientes deste estudo também devem ser levadas em conta. Observou-se diferença significativa entre a presença de anemia e os diferentes graus de renda familiar e escolaridade. Estudo realizado em Porto Alegre, envolvendo crianças não portadoras de HC, mostrou maior freqüência de anemia em crianças com renda familiar *per capita* menor que meio salário mínimo (SILVA, GIUGLIANI e AERTS, 2001). Se for levada em conta a prevalência de anemia de acordo com a escolaridade materna, verifica-se que, nos pacientes cujas mães possuíam nível médio e superior de escolaridade, a prevalência de anemia foi menor do que na população geral (18,50 e 9,10%, respectivamente). Com base nestas observações, apesar de não terem sido determinados os valores de ferritina sérica dos pacientes, é possível supor que a anemia seja decorrente de deficiência de ferro, e não relacionada à doença ou ao tratamento.

5.4 ETIOLOGIA DO HC

A etiologia mais freqüente foi a ectopia da tireóide em 43,60% dos pacientes, concordando com dados da literatura (FISHER, 2002). Os valores médios iniciais de T₄ mais baixos foram observados nos pacientes com agenesia e hipoplasia.

5.5 AVALIAÇÃO DA IDADE ÓSSEA E DA PUBERDADE

A comparação entre idade cronológica e idade óssea dos 2 aos 13 anos mostrou haver diferença significativa somente aos 5 anos. Entretanto, a idade óssea foi realizada em um número pequeno de pacientes.

A determinação da idade óssea durante o acompanhamento dos pacientes com HC tem sido recomendada por alguns autores. Os resultados são controversos, mas a maioria dos estudos mostra que a idade óssea é atrasada inicialmente, mas se normaliza entre 1 e 2 anos de idade (FISHER, 1991; HEYERDAHL, KASE e STAKE, 1994). Crianças com agenesia de tireóide normalizam a idade óssea mais tarde do que aquelas com tireóide ectópica, e meninos com idade óssea atrasada ao nascimento terão idade óssea mais atrasada entre 3 e 4 anos de vida (HEYERDAHL, KASE e STAKE, 1994). Como não se dispõe de avaliação da idade óssea nos primeiros 2 anos, os dados do presente estudo não permitem comparação com os desses autores.

A idade média da menarca observada em nove meninas foi de $11,36 \pm 0,47$ anos, 1,31 anos menor do que a média de meninas brasileiras normais, porém semelhante aos dados de Salerno et al. Estes autores estudaram 41 meninas com HC e observaram que aquelas tratadas com dose inicial de I-T₄ maior do que $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ apresentaram tanto início da puberdade como idade da menarca significativamente menores do que as meninas tratadas com dose inicial menor (SALERNO et al., 2001; CASTILHO, SAITO e BARROS FILHO, 2005).

5.6 DADOS ANTROPOMÉTRICOS AO NASCIMENTO E NA PRIMEIRA CONSULTA

Observou-se que ao nascimento os escores Z do peso, comprimento e PC estão próximos de zero e, na primeira consulta, ocorre uma diminuição estatisticamente significativa dos escores Z do peso e comprimento, e aumento significativo do escore Z do PC. Léger e Czernichow, em 1989, mostraram que os pacientes com HC apresentam diminuição do crescimento já nas primeiras semanas de vida, que é mais intensa nas crianças com agenesia de tireóide e com níveis de T₄ mais baixos. Dubuis et al.

(1996) relataram peso e comprimento menor ao diagnóstico (com 14 dias) do que a população controle nos pacientes com formas graves de HC. Siragusa et al. (1996) relataram comprimento menor ao nascimento e aos 3 meses em meninas com agenesia de tireóide. Tomados em conjunto, estes dados mostram que o crescimento, imediatamente após o nascimento, já é dependente do HT.

Aumento do PC em pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal já foi relatado por outros autores (BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985; HULSE et al., 1982; ARONSON et al., 1990; GRANT, 1994; SIRAGUSA et al., 1996; DUBUIS et al., 1996; NG, WONG e DIDI, 2004). Entretanto, este aumento não foi descrito tão precocemente como nesta casuística, já no primeiro mês de vida.

5.7 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO E DA ESTATURA

A análise da variação das medianas do escore Z do peso e da estatura da primeira consulta aos 13 anos mostrou que os valores se situam no intervalo de -0,5 a 0,5 DP de acordo com o CDC/2000 em todas as faixas etárias avaliadas. Estes dados são semelhantes aos publicados por outros autores, que relataram crescimento normal dos pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal (HULSE et al., 1982; BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985; MOSCHINI et al., 1986; ARONSON et al., 1990; GRANT, 1994; MORIN et al., 2002; WONG, NG e DIDI, 2004).

Observou-se que tanto a mediana do escore Z do peso como a da estatura apresentam uma diminuição aos 18 meses. Outros autores também relataram diminuição da estatura das crianças com HC em relação às crianças normais, porém em idade mais precoce. Aronson et al. (1990) encontraram atraso do crescimento com 1 ano de idade, Grant (1994) verificou diminuição da estatura com 1 ano de idade em meninos e com 2 anos nas meninas. Heyerdahl et al. (1997) descreveram redução da velocidade de crescimento entre 6 e 12 meses, seguido por um aumento após 12 meses e sugeriram que os HT são essenciais para o início normal do componente infância do modelo de crescimento ICP e que as crianças com HC teriam

um atraso no início deste componente. Achados semelhantes foram relatados por Morin et al. (2002), que observaram estatura abaixo da média em meninos aos 6 e aos 12 meses.

Apesar de as medianas do escore Z de peso e estatura dos pacientes deste estudo situarem-se dentro da normalidade de acordo com o CDC/2000, em algumas faixas etárias foram estatisticamente diferentes da mediana do CDC/2000. Assim, os meninos apresentaram escore Z de peso menor ao nascimento e dos 9 aos 24 meses e maior aos 4 anos; e as meninas apresentaram escore Z de peso maior em todas as idades, exceto ao nascimento e aos 12 e 18 meses.

Estes achados diferem de outros estudos, como os dados publicados por Grant (1994), que numa coorte de 361 crianças avaliadas até 4 anos, encontrou peso significativamente maior do que a população de referência apenas nos meninos. Connelly et al. (2001) encontraram peso acima da mediana do NCHS/1977 aos 6 meses, 8 e 12 anos, tanto em meninos como em meninas.

Em relação à estatura, os meninos apresentaram escore Z menor do que a mediana do CDC/2000 em todas as idades, exceto aos 6 meses e aos 6 e 7 anos, enquanto as meninas apresentaram escore Z menor ao nascimento e maior aos 4 anos.

Avaliando-se o peso e a estatura de acordo com o sexo, observou-se que as meninas apresentaram peso maior do que os meninos dos 3 meses aos 3 anos e aos 8 anos. As meninas também apresentaram estatura maior do que os meninos dos 3 meses aos 5 anos e aos 8 anos.

Esse dimorfismo sexual em relação ao crescimento também foi observado por Morin et al. (2002), que verificaram estatura maior nas meninas dos 6 meses aos 3 anos, porém com diferença significativa somente aos 6 meses. Entretanto, esses autores não relataram dados de peso.

Várias características do HC são sexualmente dimórficas. A doença é mais freqüente em meninas, e esta preponderância é mais marcante para ectopia do que para agenesia, com três meninas afetadas para cada menino. Inversamente, os

meninos com HC têm o dobro de probabilidade de ter ausência da epífise do fêmur ao diagnóstico, um critério usado para definir a gravidade da doença. Este dimorfismo sexual parece ser restrito ao tempo de aparecimento da epífise, já que a tendência de gestação prolongada e peso de nascimento aumentado é similar em ambos os sexos (VAN VLIET et al., 2003; GLORIEUX et al., 1988). Eugène, Djemli e Van Vliet (2005) observaram que também existe dimorfismo sexual na função tireoidiana em recém-natos, mas que é diferente de acordo com a etiologia. As meninas com ectopia são mais gravemente afetadas (têm valores de T_4 iniciais menores e TSH maiores do que os meninos), enquanto os meninos com agenesia são mais gravemente afetados. Em contraste, parece não haver dimorfismo sexual no impacto do HC sobre o desenvolvimento intelectual (LÉGER, LARROQUE e NORTON, 2001).

Para tentar definir quais os fatores relacionados à doença, ao tratamento e às características familiares que influenciaram os valores dos escores Z de peso e estatura nas diferentes idades, realizou-se análise univariada do nascimento aos 8 anos e análise multivariada por regressão múltipla aos 2 e aos 8 anos.

Crianças que iniciaram o tratamento após 1 mês de vida apresentaram medianas de escore Z de peso e estatura significativamente menores somente aos 3 meses. Este achado indica a importância dos HT sobre o crescimento já nos primeiros meses de vida, conforme relatado anteriormente. Outros estudos compararam o crescimento de crianças com HC diagnosticado por triagem neonatal com o de crianças com HC diagnosticado clinicamente, mostrando diferença importante do crescimento (BUCHER, PRADER e ILLIG, 1985, CHIESA et al., 1998). Heyerdahl et al., em 1997, encontraram atraso mais pronunciado do início do componente infância de acordo com a idade de início do tratamento. Bain e Toubanc, em 2002, relataram que os pacientes que atingiram estatura final maior que a estatura alvo tinham idade de início de tratamento mais precoce (24,80 vs. 42,80 dias, $p=0,004$).

Os pacientes com forma mais grave de HC (T_4 inicial menor do que $2,50\mu\text{g/dL}$ e agenesia de tireóide) apresentaram escore Z de peso maior nos primeiros anos.

Os pacientes com T_4 inicial mais baixo apresentaram escore Z de peso maior aos 12 e 24 meses e aos 6 anos, e os pacientes com agenesia apresentaram escore Z de peso maior aos 12, 18 e 24 meses e aos 3 anos. Entretanto, o mesmo não foi observado em relação ao escore Z de estatura. Aronson et al. (1990) encontraram correlação negativa entre o percentil de estatura aos 6 anos e a duração pós-natal do HC, medida pelo número de dias para atingir níveis adequados de T_4 . Esta associação poderia sugerir um efeito no crescimento similar ao observado na área cognitiva.

Grant (1994) encontrou diminuição da estatura com 1 ano de idade em meninos e com 2 anos nas meninas com forma mais grave de HC (T_4 inicial $< 2,30\mu\text{g/dL}$). Heyerdahl et al. (1997) encontraram atraso mais pronunciado do início do componente infância de acordo com a gravidade do HC (T_4 inicial $< 3,10\mu\text{g/dL}$). Ng, Wong e Didi, em 2004, não encontraram diferença do crescimento até os 3 anos de acordo com a etiologia. Morin et al. (2002) não encontraram diferença na estatura até os 3 anos em relação à gravidade do hipotireoidismo, porém o valor de T_4 usado pelos autores para classificar a gravidade do HC (T_4 maior ou menor do que $4,00\mu\text{g/dL}$) foi mais alto do que o usado neste estudo. Outros autores, avaliando a estatura final de pacientes com HC, não encontraram relação com a etiologia ou gravidade da doença (BAIN e TOUBLANC, 2002; ADACHI, ASAKURA e TACHIBANA, 2003).

Não foi encontrada correlação entre a dose inicial de $l-T_4$ utilizada e o escore Z de estatura dos pacientes aos 2 e aos 8 anos. Provavelmente isso se deve ao fato de que todos os pacientes foram tratados com a mesma dose ($10-15\mu\text{g/kg/dia}$) desde o início da implantação do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Paraná. Salerno et al. (2002) também não encontraram diferença no peso, estatura e PC até 4 anos de crianças com HC tratadas com dose de $l-T_4$ de 6-8, 8-10 ou $10,10-15\mu\text{g/kg/dia}$, bem como não observaram avanço de idade óssea nas crianças tratadas com doses mais altas.

A qualidade do controle laboratorial, avaliada de acordo com os valores de T_4 , teve influência significativa sobre os valores de escore Z de estatura aos 3 meses, e dos 18 meses aos 3 anos de idade. Heyerdahl et al. (1997) observaram

igualmente correlação positiva entre níveis de T_4 e estatura até os 3 anos. Bain e Toubanc, em 2002, verificaram que a qualidade do tratamento era um fator prognóstico na estatura final.

Os fatores socioeconômicos também influenciaram o peso e a estatura. Observou-se que os pacientes de famílias com renda menor do que 0,5 SM apresentaram escore Z do peso menor dos 12 meses aos 5 anos e escore Z da estatura menor em todas as idades a partir de 3 meses. As crianças cujas mães possuem nível fundamental de escolaridade apresentaram escore Z de peso significativamente menor em relação ao nível médio aos 4 e aos 7 anos ($p=0,02$) e também escore Z de estatura menor a partir de 6 meses, exceto aos 7 e 8 anos de idade. Também se registrou diferença significativa do escore Z de estatura entre o nível fundamental e superior aos 3, 4 e 6 anos. Não se observou diferença significativa entre o nível médio e superior. Não foram encontrados na literatura estudos correlacionando o crescimento dos pacientes com HC nos primeiros anos com fatores socioeconômicos. Bain e Toubanc, em 2002, avaliando a estatura final de pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal, identificaram que a diferença da estatura final dos pacientes em relação à estatura alvo foi discretamente maior nos pacientes com nível socioeconômico mais baixo (2,78 vs. 1,30cm).

Outros estudos realizados com parte destes pacientes mostraram que a idade de início e a qualidade do tratamento, bem como os fatores socioeconômicos, têm papel relevante sobre o crescimento e o desenvolvimento psicomotor (NESI-FRANÇA, 1997; PAVAN-SENN et al., 2000; PELAEZ, 2005; PELAEZ et al., 2005). É provável que as condições socioeconômicas interfiram no crescimento e desenvolvimento das crianças com HC por meio de vários fatores, como aderência ao tratamento, condições nutricionais, cuidados gerais com a criança e prevalência de co-morbidades.

Nos países desenvolvidos, pouca atenção tem sido dada ao papel dos fatores socioeconômicos no prognóstico dos pacientes com HC. Alguns autores têm identificado como fatores importantes no prognóstico do desenvolvimento intelectual a ocupação dos pais (FUGGLE et al., 1991; TILLOTSON et al., 1994) e a escolaridade

materna (CONNELLY et al., 2001). Outros autores não observaram diferença no desenvolvimento de pacientes pertencendo a diferentes classes socioeconômicas. Entretanto, esses estudos foram realizados em países com menores diferenças entre classes sociais (Finlândia e Noruega) (VIRTANEN et al., 1989; HEYERDAHL, 1996). Estudo realizado no Brasil por Kreisner et al., em 2004, mostrou que os principais determinantes do desenvolvimento intelectual das crianças com HC foram a escolaridade materna, a qualidade do tratamento (determinada pelo número de consultas no primeiro ano de vida) e o nível inicial de T_4 (KREISNER et al., 2004).

A presença de anemia foi associada com escore Z de peso menor nos primeiros 2 anos, exceto aos 6 meses, e com valores do escore Z de estatura menores até 3 anos. É bem conhecida a influência da anemia sobre o crescimento das crianças (MARTÍNEZ e HEINRICH, 2002). Entretanto, não foram encontrados estudos mostrando a influência de anemia sobre o crescimento de pacientes com HC.

A mediana da duração do aleitamento materno observada neste grupo de pacientes foi de 6,0 meses. Outros estudos brasileiros mostraram mediana de 6,7 meses a 9,7 meses (BRASIL, 1999; OLIVEIRA, CAMACHO e SOUZA, 2005). Não se observou correlação entre o tempo de aleitamento materno e o peso até 2 anos de idade.

Em síntese, a análise univariada mostrou que a estatura, principalmente nos primeiros anos, foi influenciada pela renda, pela escolaridade, pelo controle laboratorial e pela anemia; enquanto o peso foi influenciado pela renda, escolaridade, anemia, etiologia do HC e T_4 inicial.

A análise multivariada indicou que os principais determinantes do escore Z do peso aos 2 anos foram o escore Z do peso ao nascimento, o escore Z da estatura da mãe e o T_4 inicial. O principal determinante do escore Z do peso aos 8 anos foi o escore Z do peso aos 2 anos. Quando foi retirado do modelo de análise o escore Z do peso aos 2 anos, o escore Z da estatura dos pais e o escore Z do peso de nascimento apareceram como principais determinantes. Em relação ao escore Z da estatura aos 2 anos, os principais determinantes foram o escore Z da estatura dos

pais e do comprimento ao nascimento. O principal determinante do escore Z de estatura aos 8 anos foi o escore Z de estatura aos 2 anos ($p < 0,001$), concordando com dados da literatura que mostram que as crianças normalmente crescem de maneira previsível (REITER e ROSENFELD, 2002). Quando foi retirado do modelo o escore Z de estatura aos 2 anos, as variáveis escore Z da estatura dos pais e escore Z do comprimento ao nascimento apareceram como principais determinantes do escore Z de estatura aos 8 anos ($p = 0,001$). Em síntese, esta análise mostrou que os principais determinantes da estatura e do peso aos 2 e aos 8 anos foram as características antropométricas ao nascimento e a estatura dos pais.

5.8 COMPARAÇÃO DA ESTATURA DOS PACIENTES COM A ESTATURA DOS PAIS

A mediana do escore Z de estatura das mães foi de -0,90 e dos pais de -0,86. A imensa maioria dos pais e mães apresenta escore Z de estatura entre 0 e -2DP. Observou-se diferença significativa no escore Z de estatura das mães e dos pais de acordo com a renda familiar, mostrando que os fatores socioeconômicos podem ter influenciado o crescimento dos pais.

Comparando-se a mediana do escore Z da estatura dos pais e das mães com o escore Z da estatura dos pacientes do nascimento aos 8 anos, observa-se, em todas as faixas etárias, que os escores Z de estatura dos pacientes foram significativamente maiores do que os dos pais.

Salerno et al., em 2001, avaliando a estatura final de 45 pacientes com HC observaram que esta se correlacionou positivamente com a estatura alvo e com a estatura predita aos 7 anos; porém, os pacientes atingiram estatura final dentro da variação normal para a população de referência ($0,10 \pm 1,10$ SDS) e acima da estatura alvo ($-0,90 \pm 0,90$ SDS). A estatura final não se correlacionou com a etiologia do HC, gravidade da doença ou dose inicial de $I^- T_4$.

Bain e Toublanc, em 2002, avaliando a estatura final de pacientes com HC diagnosticado por triagem neonatal, observaram que 42 de 66 pacientes atingiram estatura final acima do esperado pela estatura dos pais, e que isso representaria a tendência secular da altura. Esta melhora foi maior em pacientes com nível socioeconômico mais baixo (2,78 vs. 1,30cm). Estes autores também verificaram que os fatores que mais se correlacionaram com a estatura final foram a idade de início do tratamento, em ambos os sexos e, nas meninas, a estatura dos pais.

Grandes variações nas estaturas têm sido relatadas entre grupos sociais diversos, bem como entre gerações que se sucedem no tempo.

A estatura humana torna-se maior e o crescimento se dá mais rapidamente, em permanecendo iguais outras coisas, na proporção em que seja maior a riqueza do país, melhores sejam as casas, as roupas e a nutrição e menores sejam o trabalho, a fadiga e a privação durante a infância e a juventude; em outras palavras, as circunstâncias que acompanham a pobreza retardam a idade na qual é atingida a estatura completa e diminuem a estatura humana (VILLERMÉ, 1929, citado por TANNER, 1981⁵, citado por FRANÇA JR., SILVA e MONTEIRO, 2000).

França Jr., Silva e Monteiro, em 2000, avaliaram na época do alistamento militar a estatura de jovens do sexo masculino de 18 anos, nascidos entre 1950 e 1976 na cidade de São Paulo, e observaram que o ritmo de mudança secular de crescimento observado é comparável ao de outros estados brasileiros e ao de outros países. A mudança observada foi de 1,26cm/década, com aumento mais expressivo no período de 1970-1976 (2,90cm/década). Contudo, a estatura atingida pelas coortes mais recentes (ao redor de 175cm) ainda apresenta déficits de 2,00cm e 9,00cm quando comparado às estaturas de jovens americanos (OGDEN et al., 2002) e holandeses (COLE, 2000).

A expressão mais visível da tendência secular é o aumento da estatura adulta vista em muitas partes do mundo desde a metade do século 19 (COLE, 2003). A estatura média do homem adulto na Holanda aumentou de 161cm em 1860 para

⁵TANNER, J.M. **A history of human growth**. Cambridge: Cambridge University Press, 1981.

181cm em 1990 e 184cm em 1997 (COLE, 2000). Hauspie, Vercauteren e Susanne (1997) relataram a tendência secular do crescimento na Europa na segunda metade do século 20, que variou de 3mm/década na Escandinávia até 30mm/década em partes do sudeste e leste europeu. A estatura na Holanda e Escandinávia parece ter atingido um platô, enquanto no sudeste da Europa o aumento tende a continuar nas próximas décadas. A referência dos EUA de 2000 (OGDEN et al., 2002) mostra que a estatura média dos homens corresponde a 177cm e a das mulheres a 163cm.

A tendência secular de estatura das crianças é semelhante à dos adultos, mas também varia com a idade da criança. A tendência de aumento parece ser maior na puberdade, quando há um efeito combinado da tendência de aumento de estatura e do tempo de maturação, medido pela idade da menarca. O aumento da estatura de uma geração para outra resulta de crescimento extra das pernas, que ocorre nos primeiros dois anos de vida (COLE, 2003).

O relato da tendência secular de crescimento na Holanda mostra que para se atingir o potencial genético são necessários 150 anos, ou seis gerações crescendo em condições ambientais favoráveis (COLE, 2003). Ambiente favorável está relacionado com classe social, renda, educação, tamanho da família, tipo de moradia, superpopulação (TANNER, 1992; COLE, 2000). Mesmo em um ambiente adequado há um limite fisiológico para o ritmo de crescimento extra permitido na vida pós-natal precoce. O *catch up* de crescimento no início da infância, em várias espécies, pode ter conseqüências adversas a longo prazo (METCALFE e MONAGHAN, 2001).

Nesta casuística, a melhora do escore Z de estatura dos pacientes aos 8 anos (-0,29) em relação ao escore Z de estatura dos pais (-0,88) foi maior do que o esperado pela tendência secular do crescimento (diferença de 0,59 DP, que corresponde a aproximadamente 5cm). Estes achados sugerem que o tratamento do HC por equipe multidisciplinar está sendo adequado. Os cuidados pediátricos gerais realizados durante o seguimento dos pacientes são importantes para permitir detecção precoce de co-morbidades que possam causar desvios de crescimento, resultando em desenvolvimento dentro do esperado ou até acima do potencial genético. Entretanto,

estes achados devem ser confirmados por estudos posteriores que avaliem a estatura final deste grupo de pacientes.

5.9 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO IMC

A mediana do escore Z do IMC, tanto das meninas como dos meninos, manteve-se entre o zero e o +1 DP do CDC/2000 dos 2 aos 8 anos. Apesar de situarem-se dentro da faixa de normalidade, existe uma tendência de os valores localizarem-se acima da mediana. Comparando-se o escore Z do IMC dos meninos em cada faixa etária com a mediana do IMC do CDC/2000, observa-se que o escore Z dos meninos foi significativamente maior do que a mediana dos 3 aos 6 anos e aos 8 anos e o das meninas foi significativamente maior em todas as idades avaliadas (dos 2 aos 8 anos). Observou-se que 41,4 % das meninas aos 8 anos encontram-se acima do percentil 75, considerado sobrepeso, quando o esperado seria 25%. Entretanto, não se verificou diferença significativa do escore Z do IMC de acordo com o sexo dos 2 aos 8 anos de idade.

Aumento do IMC nas crianças com HC diagnosticadas por triagem neonatal, em relação às crianças normais, foi relatado por Grant (1994), que observou que a média do IMC de meninos e meninas com HC era maior em todas as idades, exceto em meninos com 1 ano de idade. Salerno et al. (2001) também verificaram IMC acima do percentil 95 até 6 anos de idade e entre o percentil 50 e 85 nos anos subsequentes, até a idade adulta.

Em crianças normais o IMC aumenta rapidamente após o nascimento, com pico ao redor de 1 ano, após diminui e alcança o nadir da média ao redor de 5-6 anos, antes de voltar a aumentar. O ponto mínimo do IMC é chamado de adiposidade rebote (ROLLAND-CACHERA, 1984). Adiposidade rebote precoce está associada com maior IMC na evolução e é preditiva de obesidade na vida adulta (WHITAKER et al., 1998; HE e KARLBERG, 2002).

Wong, Ng e Didi, em 2004, avaliaram 53 pacientes (34 meninas) com HC tratados, em média, desde 15 dias de vida. Foi realizada avaliação do IMC e determinação do momento da adiposidade rebote. Os dados foram comparados com os de crianças normais, que apresentam adiposidade rebote em média com 5,5 anos (DOROSTY et al., 2000), e crianças com Leucemia Linfóide Aguda (LLA), que apresentam adiposidade rebote precoce com mais freqüência, e maior risco de obesidade na idade adulta (REILLY et al., 2001). Estes autores demonstraram que os pacientes com HC têm escore Z do IMC acima da média em todas as idades até os 10 anos e adiposidade rebote mais precoce do que crianças normais. Não houve diferença entre a proporção de pacientes com HC e com LLA que apresentaram adiposidade rebote precoce. Não houve correlação entre adiposidade rebote precoce e gravidade da doença (T_4 e TSH iniciais) ou variáveis relacionadas ao tratamento (dose inicial de $I-T_4$, idade de início e idade de normalização do TSH). Os pacientes com IMC maior do que 20 aos 10 anos (sobrepeso) apresentaram valores iniciais de TSH maiores, maior IMC com 1 ano e adiposidade rebote mais precoce. O estudo não mostrou correlação entre características iniciais dos pacientes e tempo da adiposidade rebote, mas sugere que as crianças com HC podem ter uma tendência geneticamente determinada para adiposidade rebote precoce, que pode ser programada no período pré-natal. Este fato pode representar um risco maior de obesidade na idade adulta (WONG, NG e DIDI, 2004).

Crianças com adiposidade rebote precoce representam um subgrupo de crianças que parecem cruzar os percentis de peso nos primeiros anos. Os fatores que causam estes fenômenos são pouco conhecidos. Aspectos do tratamento e outros fatores devem ser melhor estudados, pois podem ter implicações clínicas no manejo destes pacientes, e podem contribuir para o estudo da obesidade e momento da adiposidade rebote em crianças normais. A gravidade do HC e o tratamento inadequado podem influenciar peso e adiposidade rebote indiretamente por balanço energético positivo e por metabolismo corporal mais lento. O papel dos hormônios relacionados ao apetite, como a leptina e ghrelina, e suas relações com os HT

devem ser melhor estudados. Yoshida et al., em 1998, encontraram níveis baixos de leptina em adultos com hipotireoidismo. Asami, Ciomarten e Uchiyama, em 2000, não encontraram relação entre níveis de leptina e HT nos primeiros anos de vida, mas observaram que pacientes com valores mais baixos de T_4 após 5 anos de idade apresentavam leptina mais baixa.

Neste estudo, observou-se que os pacientes com níveis de T_4 inicial menores do que $2,50\mu\text{g/dL}$ apresentaram IMC maior aos 2 anos de idade, bem como peso maior aos 12 e 24 meses e aos 6 anos, conforme já citado. Grant (1994), avaliando o IMC de pacientes com HC de 1 a 4 anos, observou que os pacientes apresentavam IMC significativamente maior do que a média, e os pacientes com doença mais severa (T_4 inicial $\leq 2,30\mu\text{g/dL}$) apresentavam IMC maior, porém sem significância estatística.

Comparando-se o IMC dos pacientes de acordo com as diferentes etiologias do HC, verificou-se que os pacientes com disormonogênese apresentaram IMC menor do que os outros grupos, com diferença significativa aos 3 anos de idade. Salerno et al. (2001) não observaram diferença no IMC dos pacientes até a idade adulta entre as diferentes etiologias do HC.

Não se observou diferença significativa do IMC em relação à idade de início do tratamento, controle laboratorial, presença de anemia, ou renda familiar. Entretanto, observou-se diferença quando se considerou a escolaridade materna. Nos pacientes cujas mães possuíam nível superior de escolaridade observou-se IMC menor que nos outros grupos, com diferença significativa aos 2 anos. Se for excluído o grupo de pacientes de mães com nível superior de escolaridade, que são em menor número, observou-se diferença estatisticamente significativa aos 7 anos, com os pacientes com nível fundamental apresentando IMC menor ($p=0,02$).

Na análise multivariada para definir os fatores determinantes do escore Z do IMC aos 2 e aos 8 anos, observou-se que os principais determinantes do escore Z do IMC aos 2 anos foram o escore Z do peso ao nascimento, escolaridade materna, T_4 inicial, renda familiar e sexo; do escore Z do IMC aos 8 anos foram escore Z do peso, estatura e IMC aos 2 anos.

A tendência secular de aumento de peso tem sido relatada tanto em adultos como em crianças e resulta de aumento no tamanho corporal (estatura) e de mudanças na forma (adiposidade) (COLE, 2003). A obesidade tem aumentado intensamente nos últimos 30 anos, e a medida mais bem documentada de obesidade é o IMC. A epidemia da obesidade no mundo iniciou nos adultos na década de 1960 e nas crianças e nos adolescentes na década de 1980. Resulta de um desequilíbrio entre o ganho e o gasto energético; então, tanto dieta como atividade física estão envolvidas.

O sobrepeso observado nos pacientes com HC merece investigação futura, para saber se decorre de tratamento insuficiente, dificuldade de vínculo entre pais e filhos, ou superproteção e excesso de alimentação na infância e adolescência.

Outra hipótese é de que as altas doses de $L-T_4$ usadas nos primeiros anos de vida causem alimentação excessiva e aceleração de crescimento e ganho de peso (BROOK, 1997). Salerno et al. (2002) avaliaram peso e estatura de crianças até 4 anos de acordo com diferentes doses iniciais de $L-T_4$ (6-8, 8-10 e 10,10-15 μ g/kg/dia) e não encontraram diferença no peso ou estatura.

5.10 ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PC

A mediana do escore Z do PC, tanto das meninas como dos meninos, manteve-se entre o +1DP e -1DP do CDC/2000 do nascimento aos 2 anos. Entretanto, comparando-se com a mediana do PC do CDC/2000, verifica-se que os meninos têm PC significativamente menor ao nascimento e maior com 9 meses. As meninas têm PC maior dos 6 aos 24 meses. Estes dados estão de acordo com os achados de outros autores, que mostraram que mesmo os pacientes tratados precocemente se mantêm com o PC acima da média nos primeiros anos (HULSE et al., 1982; ARONSON et al., 1990; GRANT, 1994; SIRAGUSA et al., 1996; DUBUIS et al., 1996; CONNELLY et al., 2001; NG, WONG e DIDI, 2004).

O PC das meninas também foi significativamente maior que o dos meninos aos 3, 9, 12 e 18 meses. Ng, Wong e Didi (2004) não observaram diferença no PC de acordo com o sexo.

Não se observou diferença significativa dos valores dos escores Z do PC de acordo com a idade de início do tratamento, escolaridade materna, controle laboratorial ou em relação à presença ou não de anemia. Entretanto, verificou-se que os pacientes com T_4 inicial menor do que $2,50\mu\text{g/dL}$ apresentaram escore Z do PC maior, com diferença estatisticamente significativa a partir de 6 meses. Também se observou que os pacientes com agenesia apresentaram escore Z do PC maior em todas as idades avaliadas. Estes achados são semelhantes aos de Grant (1994), que encontrou PC acima da média em crianças com doença mais grave (T_4 inicial $< 2,30\mu\text{g/dL}$) em todas as idades, porém com significância estatística somente em meninas com 1 ano. Siragusa et al. (1996) relataram PC acima da média em meninas com ectopia aos 12 meses e com agenesia aos 12, 18 e 24 meses, sem diferença entre os dois subgrupos. Ng, Wong e Didi (2004) observaram que os pacientes com agenesia apresentavam PC maior do que os pacientes com ectopia e disormonogênese de 1 a 3 anos, além de correlação negativa entre o PC aos 3 anos e o T_4 inicial.

6 CONCLUSÕES

1. As medianas dos escores Z de peso, estatura, IMC e PC dos pacientes do estudo mantiveram-se dentro do normal (entre o +1DP e -1DP do CDC/2000) nas faixas etárias avaliadas.
2. As medianas dos escores Z de peso e comprimento foram significativamente menores e as do PC foram significativamente maiores na primeira consulta em comparação com as do nascimento.
3. As meninas apresentaram escore Z de peso maior dos 3 meses aos 3 anos e aos 8 anos e também escore Z de estatura maior dos 3 meses aos 5 anos e aos 8 anos em relação aos meninos.
4. A análise univariada mostrou que o escore Z de estatura, principalmente nos primeiros anos, foi influenciado pela renda, escolaridade, controle laboratorial e anemia; o peso, pela renda, escolaridade, anemia, etiologia do HC e T₄ inicial e os do PC e IMC, pelo T₄ inicial e pela etiologia do HC.
5. Os principais determinantes do escore Z do peso e estatura dos pacientes aos 2 e aos 8 anos foram os parâmetros antropométricos de nascimento e a estatura dos pais.
6. A mediana do escore Z da estatura dos pacientes foi significativamente maior que a dos pais nas faixas etárias avaliadas. Este aumento foi maior do que o esperado pela tendência secular do crescimento, sugerindo que o tratamento deste grupo de pacientes com HC por equipe multidisciplinar tem sido adequado.
7. O escore Z do IMC não foi diferente entre os sexos, porém as meninas apresentaram mediana do escore Z do IMC significativamente maior do que a mediana do CDC/2000 em todas as idades.
8. O escore Z do PC das meninas foi maior que o dos meninos aos 3, 9, 12 e 18 meses e maior do que a mediana do CDC/2000 dos 6 aos 24 meses.

9. Este estudo permitiu a coleta de dados antropométricos para a construção de gráficos de peso, estatura, PC e IMC de pacientes com HC.
10. Embora os dados do estudo mostrem que o tratamento adequado da doença permite que as crianças desenvolvam e até ultrapassem seu potencial genético em termos de crescimento, a estatura final deve ser avaliada por estudos posteriores.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVICZ, M. J. et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. **J Clin Invest**, New York, v.99, n.12, p.3018-3024, 1997.

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, p.698-703, 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. **Thyroid**, New York, v.3, n.3, p.257-263, 1993.

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.

ARONSON, R. et al. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **J Pediatr**, St. Louis, v.166, p.33-37, 1990.

ASAMI, T.; CIOMARTEN, T.; UCHIYAMA, M. Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children. **Pediatr Int**, Carlton, v.42, p.293-295, 2000.

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

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

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, sup. 1, p.181-191, 2003.

BIEBERMANN, H. et al. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.10, p.3471-3480, 1997.

BRASIL. **Lei n. 8069**, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.pge.sp.gov.br/centrodeestudos/bibliotecavirtual/dh/volume%20i/crian%C3%A7a/lei8069.htm>>. Acesso em: 20 jun. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n. 22**, de 15 de janeiro de 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n. 822 / GM**, de 6 de junho de 2001. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/gab01/gab01.htm>>. Acesso em: 20 jun. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS n. 390**, de 10 de junho de 2002. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/sas02/sasjun02.htm>>. Acesso em: 20 jun. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS n. 848**, de 6 de novembro de 2002. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/sas02/sasjun02.htm>>. Acesso em: 20 jun. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa de prevalência do aleitamento materno nas capitais brasileiras e Distrito Federal**. Brasil, 1999. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao/boletim_sisvan/documentos/doc_am_07.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2005.

BROOK, C. G. D. The effect of initial dose of thyroxine in congenital hypothyroidism on final height (Commentary). **Clin Endocrinol**, Oxford, v.47, p.655-656, 1997.

BUCHER, H.; PRADER, A.; ILLIG R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. **Helv Paediat Acta**, Basel, v.40, p.305-316, 1985.

CARVALHO, T. M. C. Triagem neonatal no Brasil. **Rev Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.15, n.2, supl. 1, p.20-22, nov. 2005.

CASSIO, A. et al. Incidence of congenital malformations in congenital hypothyroidism. **Screening**, Limerick, v.3, p.125-130, 1994.

CASSIO, A. et al. Low growth hormone-binding protein in infants with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.83, n.10, p.3643-3646, 1998.

CASTANET, M. et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. **N Engl J Med**, Waltham, v.343, n.6, p.441-442, 2000.

CASTANET, M. et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, n.5, p.2009-2014, 2001.

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.

CHIESA, A. et al. Final height in long-term primary hypothyroid children. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.11, p.51-58, 1998.

CLIFTON-BLIGH, R. J. et al. Mutation of the gene encoding human TTF2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and coanal atresia. **Nat Genet**, New York, v.19, n.4, p.399-401, 1998.

COLE, T. J. Secular trends in growth. **Proc Nutr Soc**, London, v.59, n.2, p.317-324, 2000.

COLE, T. J. The secular trend in human physical growth: a biological view. **Econ Hum Biol**, Netherlands, v.1, p.161-168, 2003.

CONNELLY, J. F. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Austrália, 1977-1997. Part 2: treatment, progress and outcome, **J Ped Endocrinol Metab**, London, v.14, n.9, p.1611-1634, 2001.

DALLMAN, P. R.; YIP, R.; OSKI, F.A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: NATHAN, D. G.; OSKI, F. A. **Hematology of Infancy and Childhood**. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. v.1. p.413-450.

DE BRUYN, R. et al. Neonatal hypothyroidism: comparison of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.79, n.12, p.1194-1198, 1990.

DELANGE, F. et al. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, London, v.52, p.89-96, 1977.

DEVRIENDT, K. et al. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. **N Engl J Med**, Waltham, v. 338, n. 18, p.1317-1318, 1998.

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, p.649-654, 1997.

DOROSTY, A. R. et al. Factors associated with early adiposiy rebound. **Pediatrics**, Evanston, v.105, n.5, p.1115-1118, 2000.

DUBUIS, J. M. et al. 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.

DUMITRESCU, A.M. et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. **Am J Hum Genet**, Chicago, v.74, p.168-175, 2004.

DUSSAULT, J. H. et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.86, n.5, p.670-674, 1975.

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

DUSSAULT, J. H. et al. Modification of a screening program for neonatal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v.92, n.2, p.274-277, 1978.

DUSSAULT, J. H.; LABERGE, C. Dosage de la thyroxine (T₄) par méthode radio-immunologique dans l'éluat de sang séché: nouvelle méthode de dépistage de l'hypothyroïdie néonatale? **Union Med Can**, Montreal, v.102, p.2062-2064, 1973.

EUGÈNE, D.; DJEMLI, A.; VAN VLIET, G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.5, p.2696-2700, 2005.

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

FISHER, D. A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: SPERLING, M. A. **Pediatric Endocrinology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. p.161-185.

FISHER, D. A.; FOLEY, B. L. Early treatment of congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, Evanston, v.83, n.5, p.785-789, 1989.

FISHER, D. Editorial: Next generation screening for congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.6, p.3797-3799, 2005.

FRANÇA JR., I.; SILVA, G. R.; MONTEIRO, C. A. Tendência secular da altura na idade adulta de crianças nascidas na cidade de São Paulo entre 1950 e 1976. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.34, supl. 6, p.102-107, 2000.

FUGGLE, P. W. et al. Intelligence, motor skills and behaviour at 5 years in early-treated congenital hypothyroidism. **Eur J Pediatr**, Heidelberg, v.150, p.570-574, 1991.

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL. **Hipotireoidismo congênito**, 2005. Disponível em: <www.fepe2005.net/site/hipot.php>. Acesso em: 25 maio 2006.

GIUSTI, M. M. C. G. A iniciativa pioneira da APAE em São Paulo. In: MEDEIROS-NETO, G. (Ed.). **Hipotireoidismo congênito no Brasil**: como era, como estamos, para onde vamos. São Paulo: Laramara, 2004. p.31-33.

GLORIEUX, J. et al. Useful parameters to predict the eventual outcome of hypothyroid children. **Pediatr Res**, Baltimore, v.24, n.1, p.6-8, 1988.

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

GRANT, D. B. et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. **Arch Dis Child**, London, v.67, p.87-90, 1992.

GRANT, D. B.; FUGGLE, P. W.; SMITH, I. Increased plasma thyroid stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism: relation to severity of hypothyroidism, plasma thyroid hormone status, and daily dose of thyroxine. **Arch Dis Child**, London, v.69, p.555-558, 1993.

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

GRÜTERS, A. Congenital hypothyroidism. **Pediatr Ann**, Thorofare, v.21, n.1, p.15-28, 1992.

GRÜTERS, A. et al. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. **Hormone Res**, Basel, v.41, p.3-9, 1994.

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.

GUTHRIE, R. Blood screening for phenylketonuria. **JAMA**, Chicago, v.178, n.8, p.863, 1961.

GUTHRIE, R. The origin of newborn screening. **Screening**, Limerick, v.1, p.5-15, 1992.

GUTHRIE, R.; SUSI, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. **Pediatrics**, Evanston, v.32, p.338-343, 1963.

- HAMILL, P. V. V. et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v.32, p.607-629, 1979.
- HARVEY, C. B. et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. **Mol Genet Metab**, New York, v.75, n.1, p.17-30, 2002.
- HAUSPIE, R. C.; VERCAUTEREN, M.; SUSANNE, C. Secular changes in growth and maturation: an update. **Acta Paediatr Suppl**, Stockholm, v.423, p.20-27, 1997.
- HE, Q.; KARLBERG, J. Probability of adult overweight and risk change during the BMI rebound period. **Obesity Research**, Baton Rouge, v.10, n.3, p.135-140, 2002.
- HEYERDAHL, S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. **Eur J Pediatr**, Heidelberg, v.155, p.357-361, 1996.
- HEYERDAHL, S. et al. A. Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.86, p.479-483, 1997.
- 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.
- HEYERDAHL, S.; KASE, B. F.; STAKE, G. Skeletal maturation during thyroxine treatment in children with congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.83, n.6, p.618-622, 1994.
- HULSE, J. A. et al. Growth, development, and reassessment of hypothyroid infants diagnosed by screening. **Br Med J**, London, v.284, p.1435-1437, 1982.
- IBGE, **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2004**. Paraná. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=pr&tema=pnad>>. Acesso em: 19 jun. 2006.
- ILLIG, R. Congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol Metab**, London, v.8, n.1, p.49-62, 1979.
- ILLIG, R.; TORRESANI, T.; SOBRADILLO, B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. Six months experience with a reliable, efficient and inexpensive method. **Helv Paediatr Acta**, Basel, v.32, p.289-297, 1977.
- JACOBSEN, B. B.; BRANDT, N. J. Congenital hypothyroidism in Denmark. **Arch Dis Child**, London, v.56, n.2, p.134-136, 1981.
- KANDEMIR, N.; YORDAM, N.; OGUZ, H. Age-related differences in serum insulin-like growth-factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels in congenital hypothyroidism. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.10, n.4, p.379-385, 1997.
- KARLBERG, J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. **Acta Paediatr Suppl**, Stockholm, v.350, p.70-94, 1989a.
- KARLBERG, J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard. **Acta Paediatr Scand (Suppl)**, Stockholm, v.356, p.26-67, 1989b.
- KARLBERG, J. et al. Analysis of linear growth using a mathematical model. 1: From birth to three years. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.76, p.478-488, 1987a.

KARLBERG, J. et al. Analysis of linear growth using a mathematical model. II: From 3 to 21 years. **Acta Paediatr Scand (Suppl)**, Stockholm, v.337, p.12-29, 1987b.

KARLBERG, J.; CHEUNG, Y. B.; LUO, Z. C. An update on the update of growth charts. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.88, p.797-802, 1999.

KARLBERG, J.; JALIL, F.; LINDBLAD, B.S. Longitudinal analysis of infantile growth in an urban área of Lahore, Pakistan. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.77, p.392-401, 1988.

KLEIN, A. H.; AUGUSTIN, A. V.; FOLEY JR., T. P. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. **Lancet**, London, v.2, p.77-79, 1974.

KREISNER, E. et al. Predictors of intellectual outcome in a cohort of brazilian children with congenital hypothyroidism. **Clinical Endocrinol**, Oxford, v.60, p.250-255, 2004.

KREISNER, E.; NETO, E. C.; GROSS, J. L. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. **Thyroid**, New York, v.15, n.2, p.165-169, 2005.

KRUDE, H. et al. Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. **Horm Res**, Basel, v.53, suppl. 1, p.12-18, 2000.

KRUDE, H. et al. Choreoathetosis, hypothyroidism and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. **J Clin Invest**, New York, v.109, n.4, p.475-480, 2002.

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

LARSEN, P. R.; DAVIES, T. F. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: LARSEN, P. R.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. (Eds.). **Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p.423-455.

LÉGER, J. et al. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.2, p.575-580, 2002.

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

LEGER, J.; LARROQUE, B.; NORTON, J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.90, n.11, p.1249-1256, 2001.

MACCHIA, P. E. et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. **Nat Genet**, New York, v.19, n.1, p.83-86, 1998.

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

MARQUES, R. M. et al. **Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros**: II - altura e peso. São Paulo: Ed. Brasileira de Ciências, 1982.

MARTÍNEZ, A.; HEINRICH, J. Talla baja de causa no endocrina. In: BEAS, F. **Endocrinología del niño y el adolescente**. 2.ed. Santiago: Mediterraneo, 2002. p.103-116.

MEDEIROS-NETO G. et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. **J Clin Invest**, New York, v.97, n.5, p.1250-1256, 1996.

MEDEIROS-NETO, G.; DE LACERDA, L.; WONDISFORD, F. E. Familial congenital hypothyroidism caused by abnormal and bioinactive TSH due to mutations in the β -subunit gene. **Trends Endocrinol Metab**, London, v.8, n.1, p.15-20, 1997.

METCALFE, N. B.; MONAGHAN, P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? **Trends Ecol Evol**, Cambridge, v.16, n.5, p.254-260, 2001.

MORIN, A. et al. Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early: a longitudinal study. **J Ped Endocrinol Metab**, London, v.15, n.7, p.973-977, 2002.

MOSCHINI, L. et al. Longitudinal assessment of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Helv Paediatr Acta**, Basel, v.41, p.415-424, 1986.

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

MUIR, A. et al. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. **Am J Dis Child**, Chicago, v.142, p.214-216, 1988.

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

NATHAN, D. G.; OSKI, F. A. **Hematology of Infancy and Childhood**. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992. v.1. App. iii.

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

NATIONAL NEWBORN SCREENING REPORT. 2000. Disponível em: <<http://genes-r-us.uthscsa.edu>>. Acesso em 16 maio 2006.

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

NESI-FRANÇA S. Triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no Estado do Paraná In: MEDEIROS-NETO, G. (Ed.). **Hipotireoidismo congênito no Brasil: como era, como estamos, para onde vamos**. São Paulo: Laramara, 2004. p.47-49.

NESI-FRANÇA S. et al. 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.

NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM COLLABORATIVE. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. **Lancet**, London, v.14, p.1095-1098, 1981.

NG, S. M.; WONG, S. C.; DIDI, M. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.61, n.1, p.155-159, 2004.

NOGUEIRA-DE ALMEIDA, C. A. et al. Growth and hematological studies on brazilian children of low socioeconomic level. **Arch Latinoam Nutr**, Caracas, v.51, n.3, p.230-235, 2001.

OGDEN, C. L. et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. **Pediatrics**, Evanston, v.109, n.1, p.45-60, 2002.

OLIVEIRA, M. I. C.; CAMACHO, L. A. B. SOUZA, I. E. O. Promoção, proteção e apoio à amamentação na atenção primária à saúde no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: uma política e saúde pública baseada em evidência. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.6, p.1901-1910, 2005.

OLIVIERI, A. et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the italian registry for congenital hypothyroidism (1991-1998). **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.87, n.2, p.557-562, 2002.

ONIS, M.; WIJNHOFEN, T. M. A.; ONYANGO, A. W. Worldwide practices in child growth monitoring. **J Pediatr**, St. Louis, v.144, p.461-465, 2004.

OSKI, F.A. Differential diagnosis of anemia. In: NATHAN, D. G.; OSKI, F. A. **Hematology of Infancy and Childhood**. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992. v.1. p.346-353.

PARK, S. M.; CHATTERJEE, V. K. K. Genetics of congenital hypothyroidism. **J Med Genet**, London, v.42, n.5, p.379-389, 2005.

PAVAN-SENN, C. C. et al. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. In: REUNIÓN DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA, 14., 2000, Ushuaia. **Anais...** Ushuaia, Argentina, 2000.p.187.

PELAEZ, J. et al. Neuropsychological evaluation of congenital hypothyroidism. **Horm Res**, Basel, v.64, suppl.1, p.110, 2005.

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

POLAK, M. et al. Molecular Mechanisms of Thyroid Dysgenesis. **Horm Res**, Basel, v.62, suppl. 3, p.14-21, 2004.

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

- PURANDARE, A. et al. Effect of hypothyroidism and its treatment on the IGF system in infants and children. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.16, n.1, p.35-42, 2003.
- REILLY, J. J. et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, n.6, p.2775-2778, 2001.
- REITER, E. O.; ROSENFELD, R. G. Normal and aberrant growth. In: LARSEN, P. R.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. (Eds.). **Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p.1003-1114.
- RIVKEES, S. A.; BODE, H. H.; CRAWFORD, J. D. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. **N Engl J Med**, Waltham, v.318, n.10, p.599-602, 1988.
- ROBSON, H. et al. Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. **Endocrinology**, Bethesda, v.141, n.10, p.3887-3897, 2000.
- ROLLAND-CACHERA, M. F. et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v.39, n.1, p.129-35, 1984.
- 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. et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v.145, p.377-383, 2001.
- SALERNO, M. et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. **Thyroid**, New York, v.12, n.1, p.45-52, 2002.
- SETIAN, N. Hipotireoidismo congênito. In: _____. **Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p.259-268.
- SILVA, L. S. M.; GIUGLIANI, E. R. J.; AERTS, D. R. G. C. Prevalência e determinantes de anemia em crianças de Porto Alegre, RS, Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.35, n.1, p.66-73, 2001.
- SIMONEAU-ROY, J. et al. 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.
- SIRAGUSA, V. et al. Congenital hypothyroidism: auxological retrospective study during the first six years of age. **J Endocrinol Invest**, Milano, v.19, p.224-229, 1996.

SMITH, D. W.; POPICH, G. Large fontanelles in congenital hypothyroidism: A potential clue toward earlier recognition. **J Pediatr**, St. Louis, v.80, n.5, p.753-756, 1972.

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

TANNER, J. M. Growth as a measure of the nutritional and hygienic status of a population. **Horm Res**, Basel, v.38, suppl. 1, p.106-115, 1992.

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

TILLOTSON, S. L. et al. 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.

TONACCHERA, M. et al. Congenital hypothyroidism due to a new deletion in the sodium/iodide symporter protein. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.59, p.500-506, 2003.

VAN TIJN, D. A. et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.6, p.3350-3359, 2005.

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

VAN VLIET, G. et al. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.88, n.5, p.2009-2013, 2003.

VIRTANEN, M. et al. Multivariate analysis of psychomotor development in congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.78, p.405-411, 1989.

VIRTANEN, M.; PERHEENTUPA, J. Bone age at birth; method and effect of hypothyroidism. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v.78, p.412-418, 1989.

WHITAKER, R. C. et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. **Pediatrics**, Evanston, v.101, n.3, p.1-6, 1998.

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.

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

YOSHIDA, T. et al. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.48, p.299-302, 1998.

ZEFERINO, A. M. B. et al. Acompanhamento do crescimento. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.79, suppl. 1, p.S23-S32, 2003.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
PROTOCOLO PARA OBTENÇÃO DE DADOS

APÊNDICE 2

GRÁFICOS DAS MEDIANAS DE ESCORE Z DO PESO E DA ESTATURA

GRÁFICO A.2.1 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)

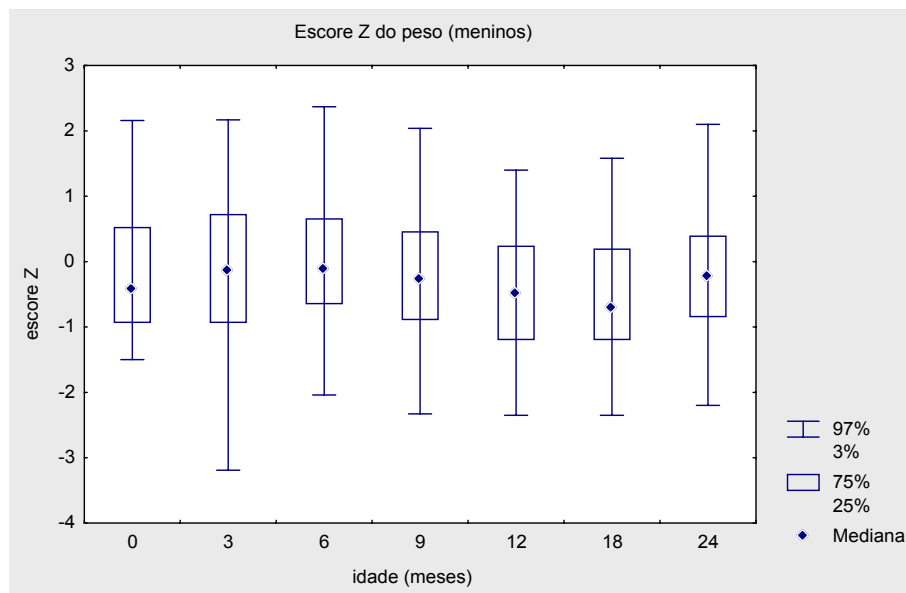


GRÁFICO A.2.2 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)

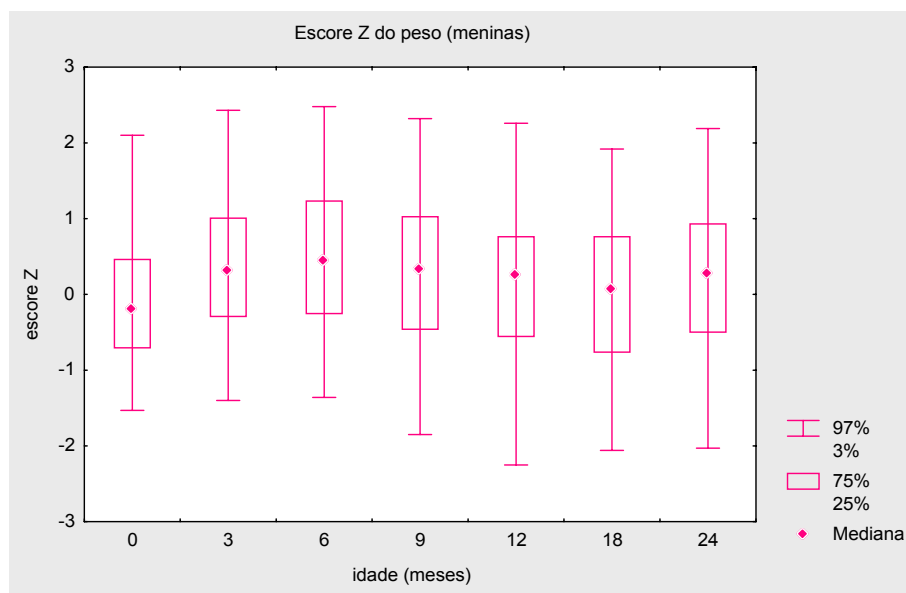


GRÁFICO A.2.3 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 12 ANOS (MENINOS)

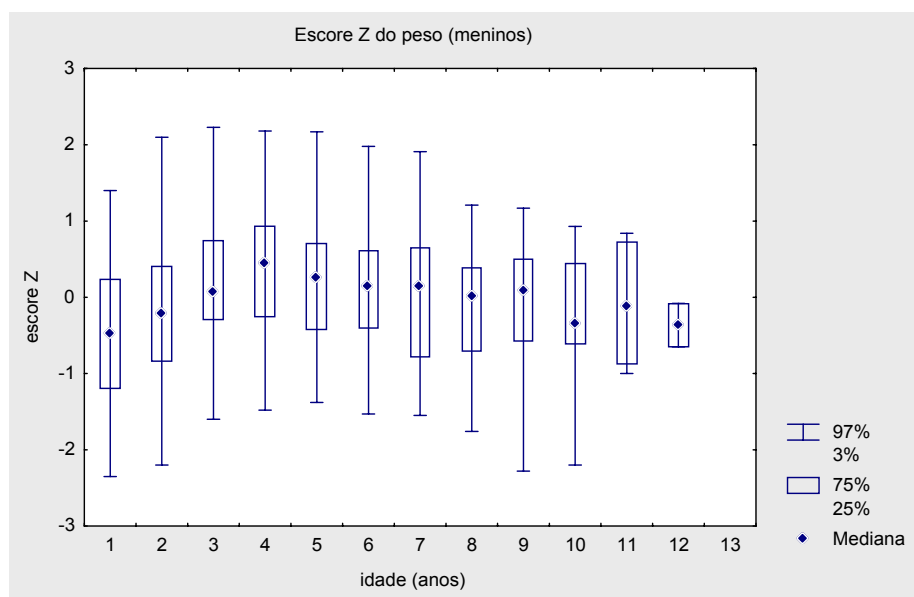


GRÁFICO A.2.4 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)

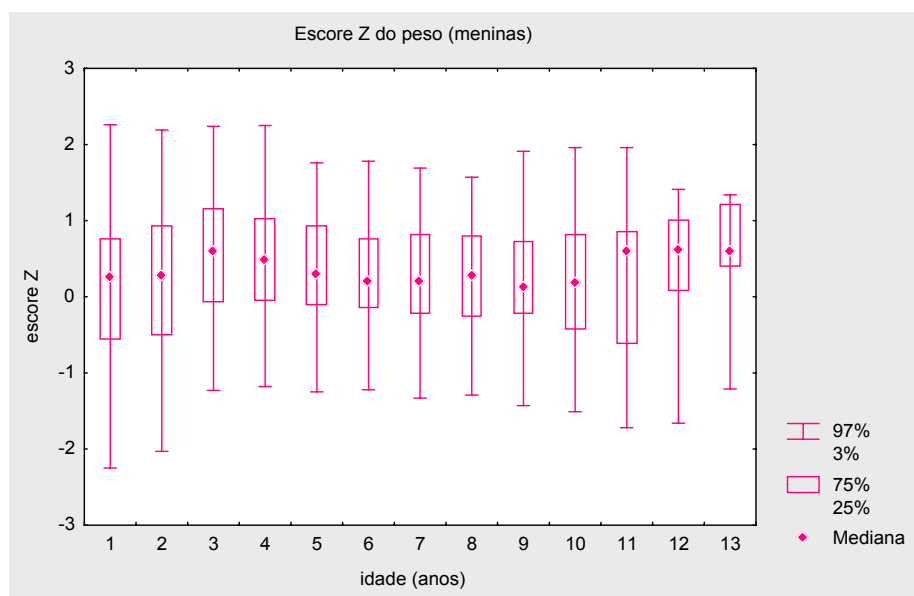


GRÁFICO A.2.5 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)

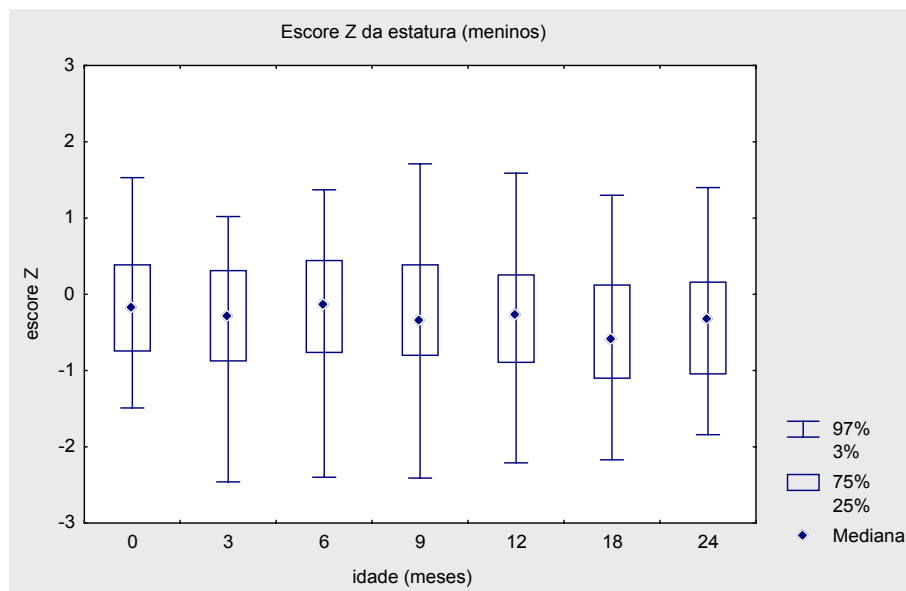


GRÁFICO A.2.6 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)

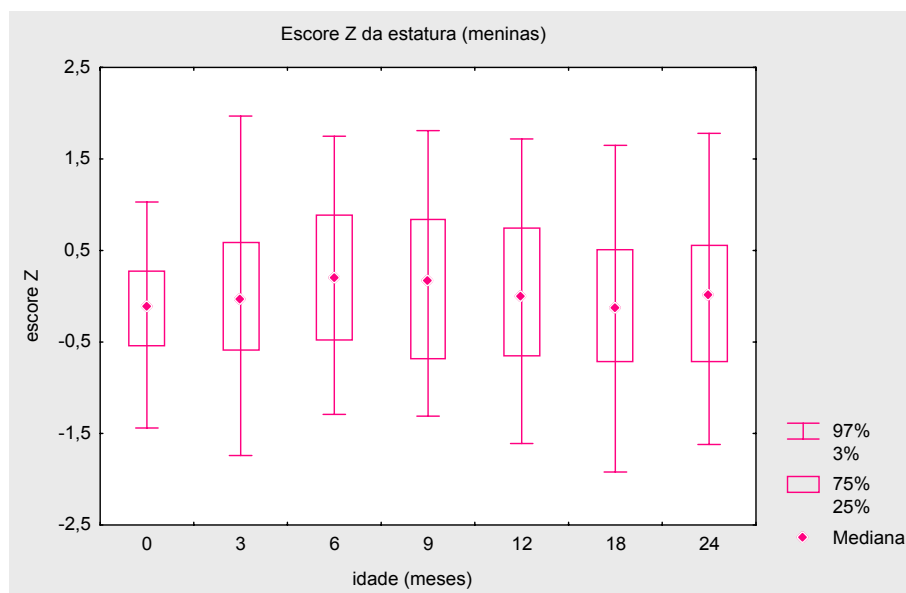


GRÁFICO A.2.7 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 12 ANOS (MENINOS)

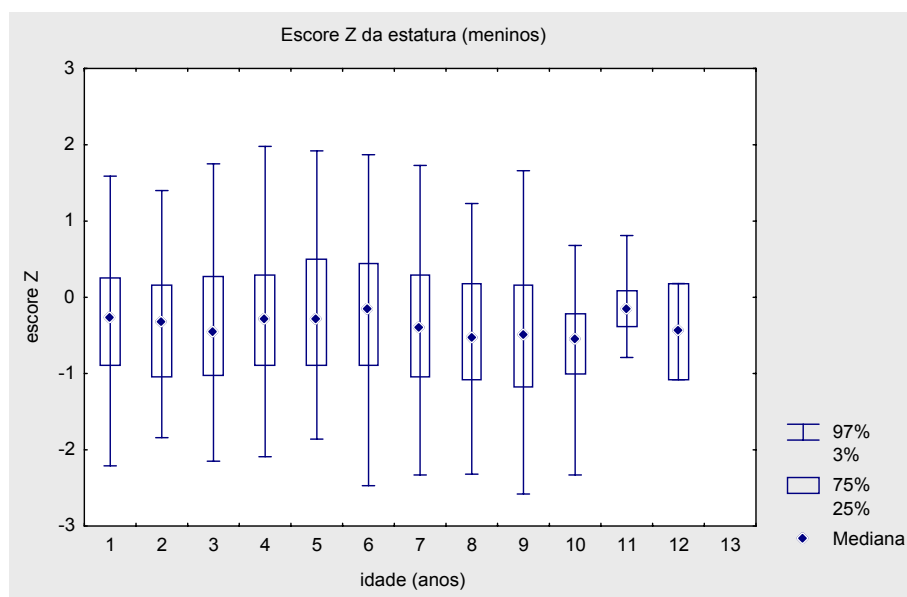
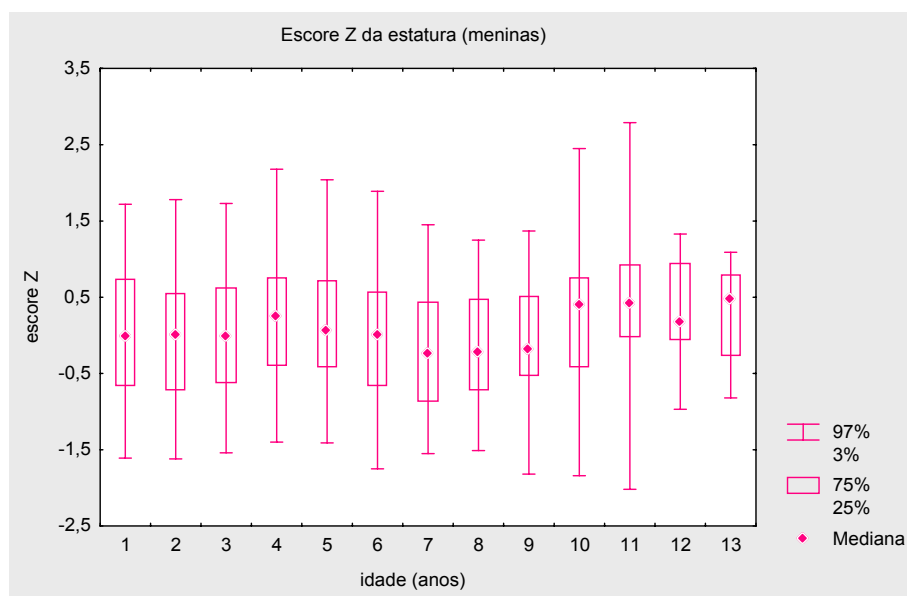


GRÁFICO A.2.8 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA DE 1 A 13 ANOS (MENINAS)



APÊNDICE 3**TABELAS DAS MEDIANAS DE ESCORE Z DO PESO, ESTATURA, IMC E PC**

TABELA A.3.1 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PESO NAS DIFERENTES IDADES

| ESCORE Z DO PESO | IDADE (meses) | N |
|------------------|---------------|-----|
| -0,26 | 0,00 | 278 |
| -0,53 | 0,54 | 125 |
| -0,23 | 1,13 | 241 |
| 0,10 | 2,05 | 213 |
| 0,21 | 3,19 | 279 |
| 0,19 | 4,18 | 139 |
| 0,29 | 5,03 | 153 |
| 0,28 | 6,24 | 278 |
| 0,08 | 9,23 | 278 |
| -0,08 | 12,60 | 278 |
| -0,11 | 18,39 | 278 |
| 0,07 | 24,67 | 280 |
| 0,41 | 36,62 | 251 |
| 0,46 | 48,69 | 218 |
| 0,27 | 60,88 | 182 |
| 0,19 | 72,73 | 152 |
| 0,18 | 84,70 | 126 |
| 0,18 | 97,00 | 104 |
| 0,09 | 108,30 | 83 |
| 0,06 | 120,57 | 45 |
| 0,56 | 132,43 | 31 |
| 0,48 | 144,92 | 14 |
| 0,59 | 156,35 | 07 |

TABELA A.3.2 - MEDIANAS DO ESCORE Z DA ESTATURA NAS DIFERENTES IDADES

| ESCORE Z ESTATURA | IDADE (meses) | N |
|-------------------|---------------|-----|
| -0,12 | 0,00 | 239 |
| -0,49 | 0,54 | 123 |
| -0,48 | 1,13 | 241 |
| -0,40 | 2,05 | 213 |
| -0,13 | 3,19 | 279 |
| 0,01 | 4,18 | 138 |
| 0,05 | 5,03 | 152 |
| 0,04 | 6,24 | 277 |
| -0,01 | 9,23 | 278 |
| -0,12 | 12,60 | 278 |
| -0,30 | 18,39 | 278 |
| -0,15 | 24,67 | 280 |
| -0,15 | 36,62 | 251 |
| 0,08 | 48,69 | 218 |
| -0,07 | 60,88 | 182 |
| -0,07 | 72,73 | 153 |
| -0,24 | 84,70 | 125 |
| -0,29 | 97,00 | 104 |
| -0,24 | 108,30 | 83 |
| 0,17 | 120,57 | 45 |
| 0,16 | 132,43 | 31 |
| 0,13 | 144,92 | 14 |
| 0,47 | 156,35 | 07 |

TABELA A.3.3 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC NAS DIFERENTES IDADES

| ESCORE Z DO IMC | IDADE (meses) | N |
|-----------------|---------------|-----|
| 0,51 | 24,69 | 187 |
| 0,73 | 36,62 | 251 |
| 0,82 | 48,69 | 218 |
| 0,69 | 60,82 | 181 |
| 0,49 | 72,72 | 153 |
| 0,46 | 84,70 | 125 |
| 0,44 | 97,00 | 104 |
| 0,30 | 108,30 | 83 |
| 0,45 | 120,57 | 45 |
| 0,48 | 132,43 | 31 |
| 0,60 | 144,92 | 14 |
| 0,73 | 156,35 | 07 |

TABELA A.3.4 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC NAS DIFERENTES IDADES

| ESCORE Z DO PC | IDADE (meses) | N |
|----------------|---------------|-----|
| -0,28 | 0,00 | 130 |
| -0,16 | 0,54 | 115 |
| -0,18 | 1,13 | 220 |
| -0,12 | 2,05 | 196 |
| 0,06 | 3,19 | 249 |
| 0,13 | 4,18 | 121 |
| 0,33 | 5,03 | 145 |
| 0,46 | 6,24 | 252 |
| 0,64 | 9,23 | 247 |
| 0,53 | 12,60 | 241 |
| 0,55 | 18,40 | 235 |
| 0,50 | 24,69 | 176 |

APÊNDICE 4

TABELAS DOS VALORES DE p DAS COMPARAÇÕES ENTRE OS ESCORES Z DE PESO, ESTATURA, IMC E PC DOS PACIENTES E O ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 8 ANOS

TABELA A.4.1 - VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO PESO E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 8 ANOS

| IDADE | MENINOS | MENINAS |
|------------|---------|---------|
| Nascimento | 0,0003 | 0,03 |
| 3 meses | 0,05 | <0,01 |
| 6 meses | 0,36 | <0,01 |
| 9 meses | 0,006 | 0,002 |
| 12 meses | 0,0001 | 0,06 |
| 18 meses | <0,01 | 05 |
| 24 meses | 0,02 | 0,004 |
| 3 anos | 0,29 | <0,01 |
| 4 anos | 0,004 | <0,01 |
| 5 anos | 0,22 | 0,0001 |
| 6 anos | 0,5 | 0,0001 |
| 7 anos | 0,36 | 0,02 |
| 8 anos | 0,86 | 0,02 |

TABELA A.4.2 - VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 8 ANOS

| IDADE | MENINOS | MENINAS |
|------------|---------|---------|
| Nascimento | <0,01 | 0,004 |
| 3 meses | 0,03 | 0,65 |
| 6 meses | 0,26 | 0,10 |
| 9 meses | 0,03 | 0,20 |
| 12 meses | 0,003 | 0,50 |
| 18 meses | <0,01 | 0,23 |
| 24 meses | 0,003 | 1,00 |
| 3 anos | 0,0003 | 0,81 |
| 4 anos | 0,03 | 0,02 |
| 5 anos | 0,01 | 0,51 |
| 6 anos | 0,08 | 0,61 |
| 7 anos | 0,09 | 0,12 |
| 8 anos | 0,01 | 0,19 |

TABELA A.4.3 - VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO IMC DOS PACIENTES E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DOS 2 AOS 8 ANOS

| IDADE | MENINOS | MENINAS |
|--------|---------|---------|
| 2 anos | 0,05 | <0,01 |
| 3 anos | <0,01 | <0,01 |
| 4 anos | <0,01 | <0,01 |
| 5 anos | <0,01 | <0,01 |
| 6 anos | 0,01 | <0,01 |
| 7 anos | 0,09 | 0,0002 |
| 8 anos | 0,02 | 0,006 |

TABELA A.4.4 - VALORES DE p DA COMPARAÇÃO ENTRE O ESCORE Z DO PC DOS PACIENTES E ESCORE Z ZERO DO CDC/2000 DO NASCIMENTO AOS 24 MESES

| IDADE | MENINOS | MENINAS |
|------------|---------|---------|
| Nascimento | <0,01 | 0,56 |
| 3 meses | 0,45 | 0,72 |
| 6 meses | 0,08 | 0,01 |
| 9 meses | 0,04 | 0,01 |
| 12 meses | 0,08 | 0,01 |
| 18 meses | 0,08 | 0,01 |
| 24 meses | 0,09 | 0,01 |

APÊNDICE 5
GRÁFICOS DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC

GRÁFICO A.5.1 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC DE 2 A 12 ANOS (MENINOS)

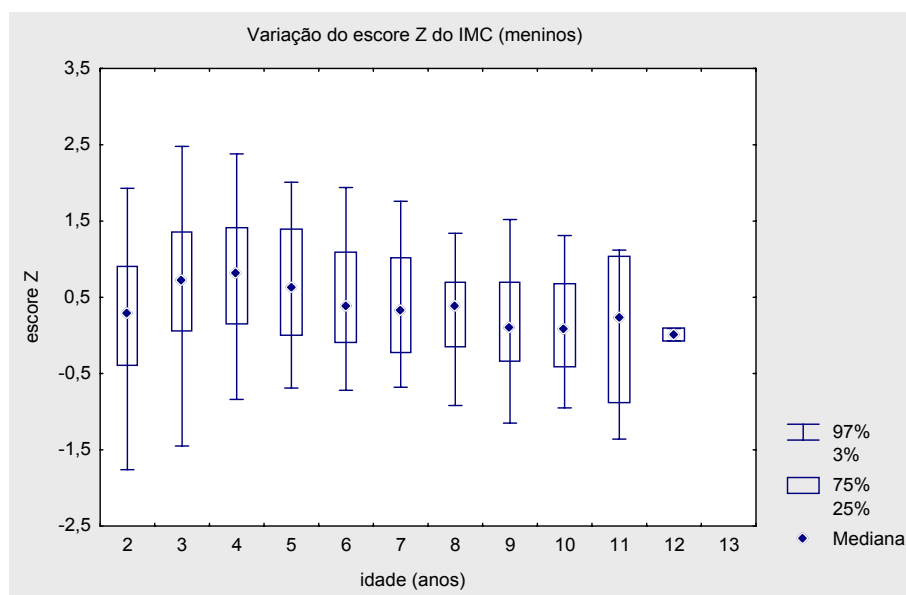
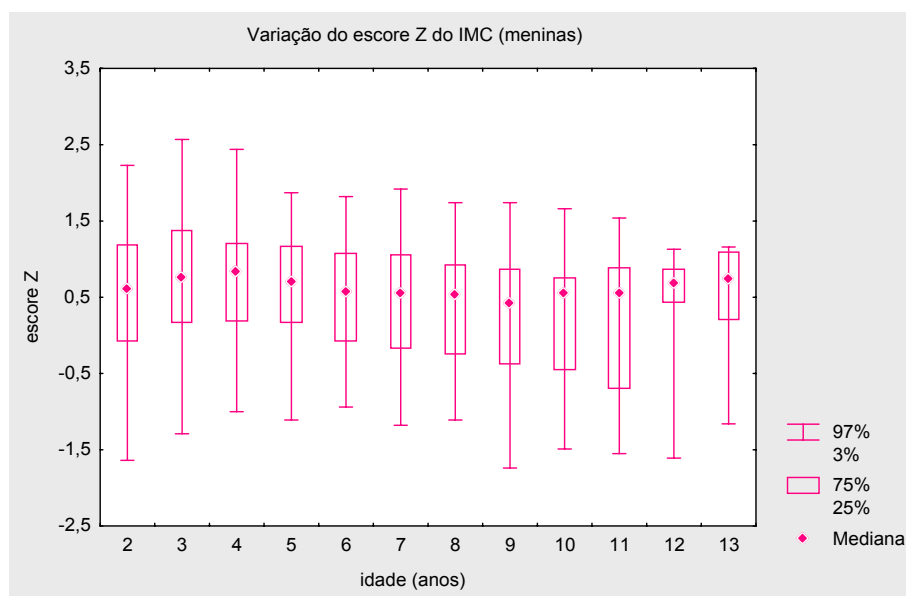


GRÁFICO A.5.2 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO IMC DE 2 A 13 ANOS (MENINAS)



APÊNDICE 6

**GRÁFICOS DAS COMPARAÇÕES DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM
IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, RENDA FAMILIAR, CONTROLE
LABORATORIAL E ANEMIA**

GRÁFICO A.6.1 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO

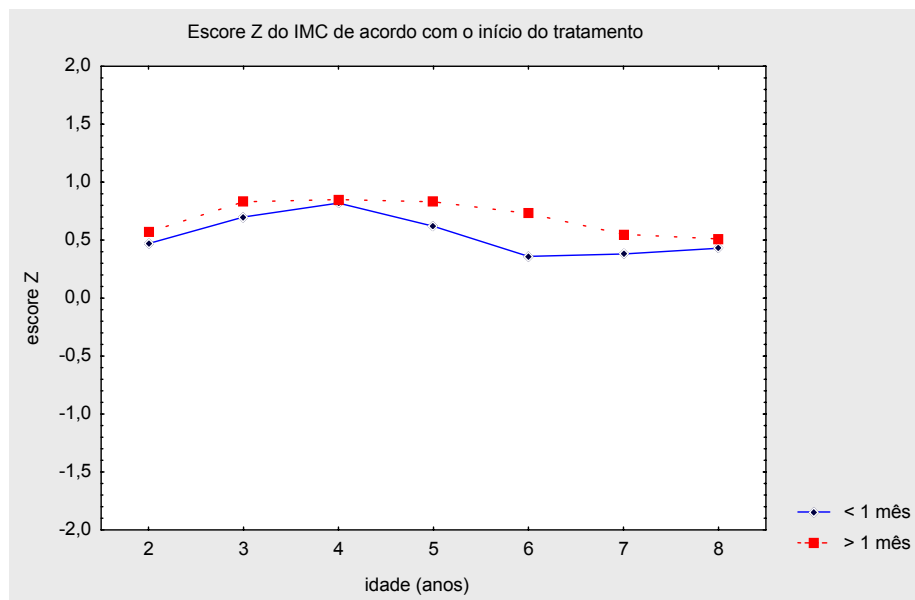


GRÁFICO A.6.2 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A RENDA FAMILIAR

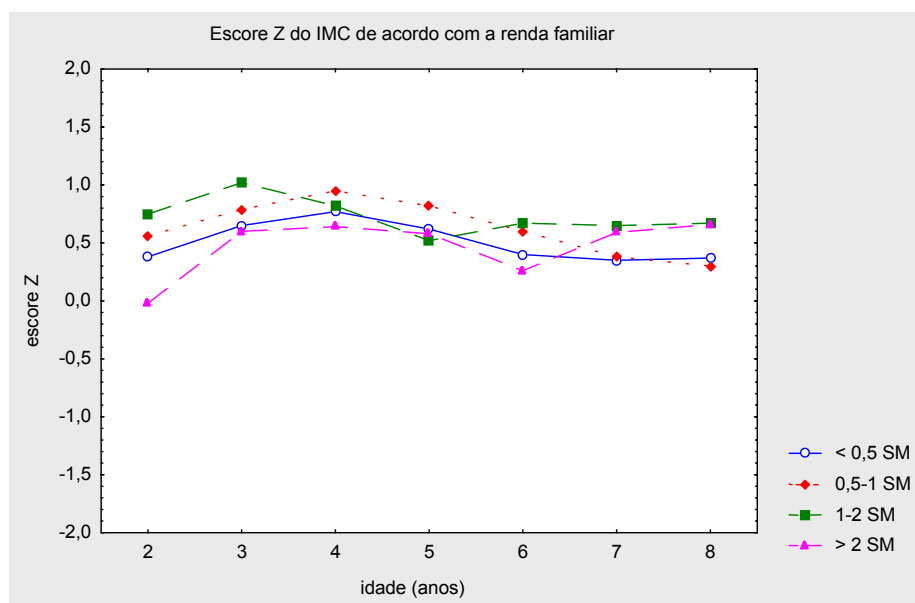


GRÁFICO A.6.3 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL

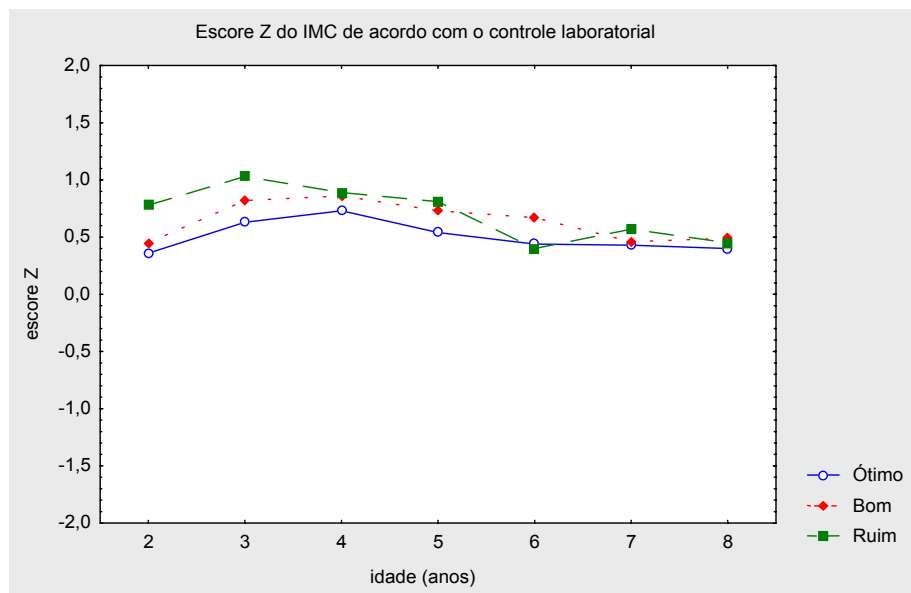
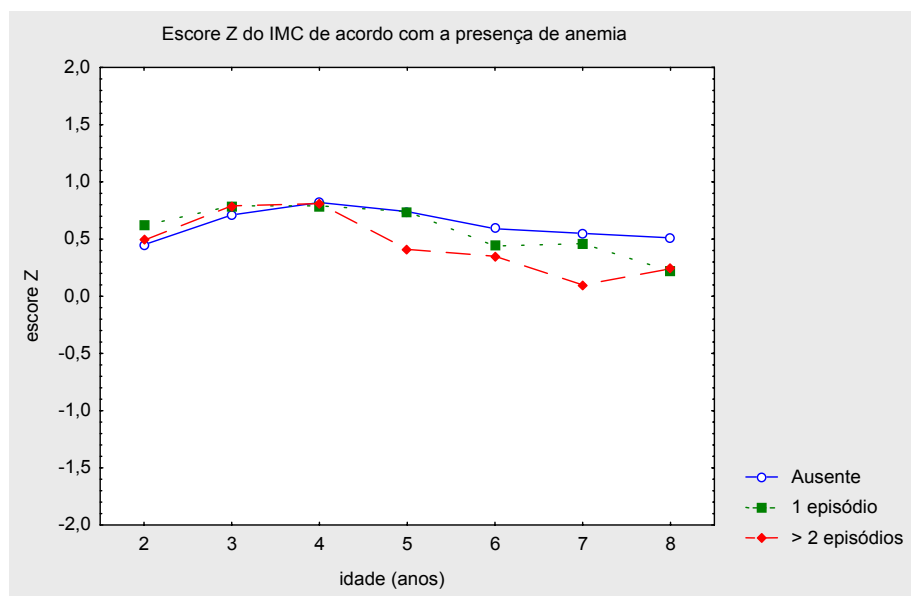


GRÁFICO A.6.4 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO IMC DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA



APÊNDICE 7
GRÁFICOS DAS MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC

GRÁFICO A.7.1 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINOS)

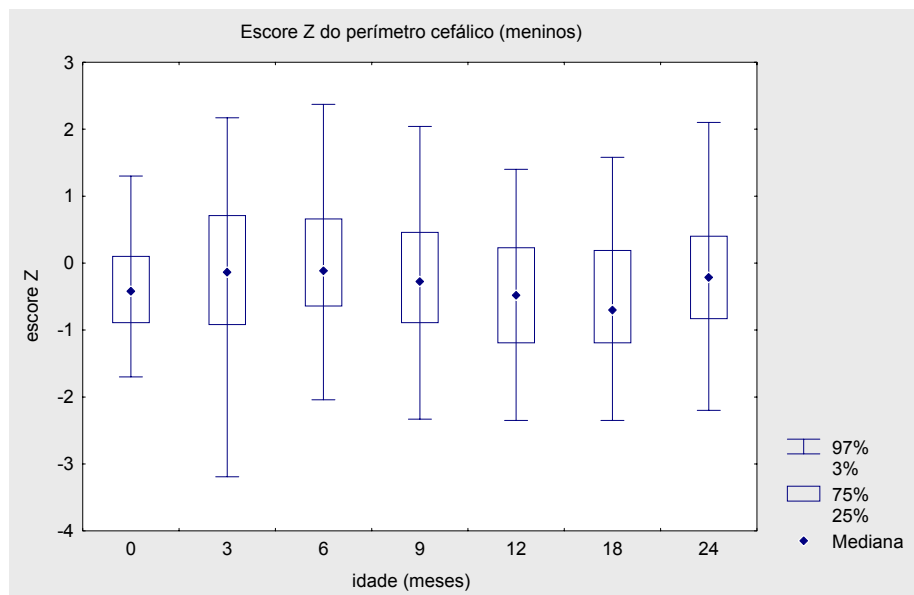
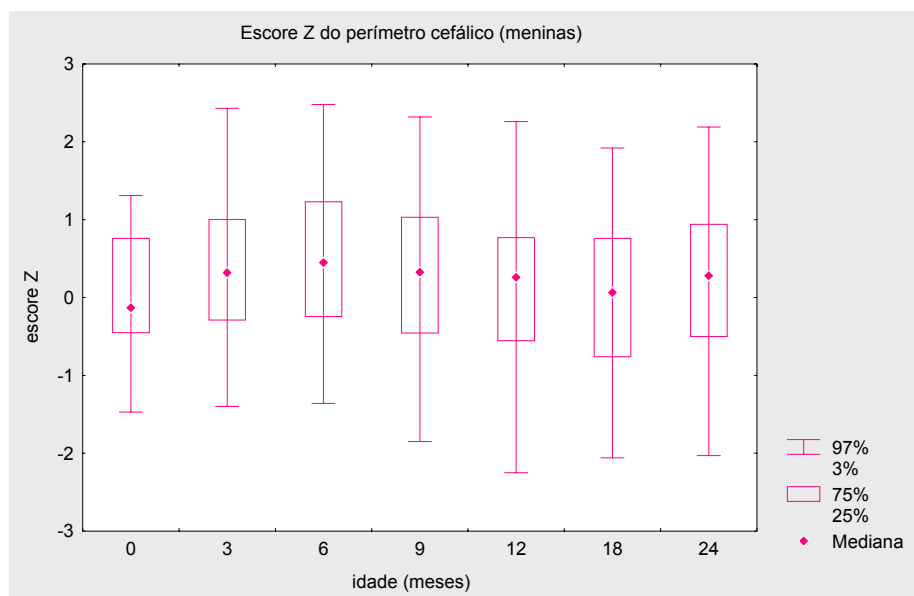


GRÁFICO A.7.2 - MEDIANAS DO ESCORE Z DO PC DO NASCIMENTO AOS 24 MESES (MENINAS)



APÊNDICE 8

**GRÁFICOS DAS COMPARAÇÕES DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM
IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO, ESCOLARIDADE MATERNA, CONTROLE
LABORATORIAL E ANEMIA**

GRÁFICO A.8.1 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO

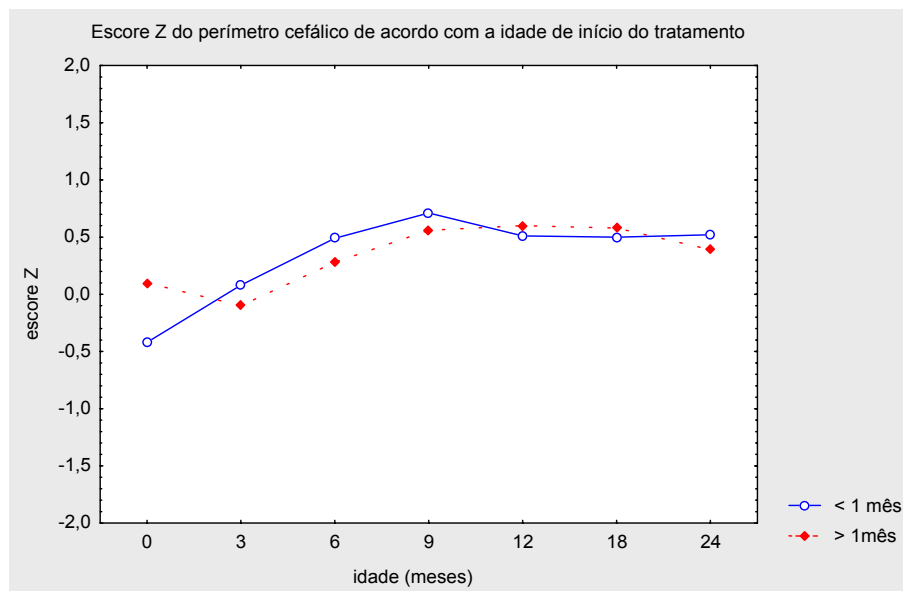


GRÁFICO A.8.2 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE MATERNA

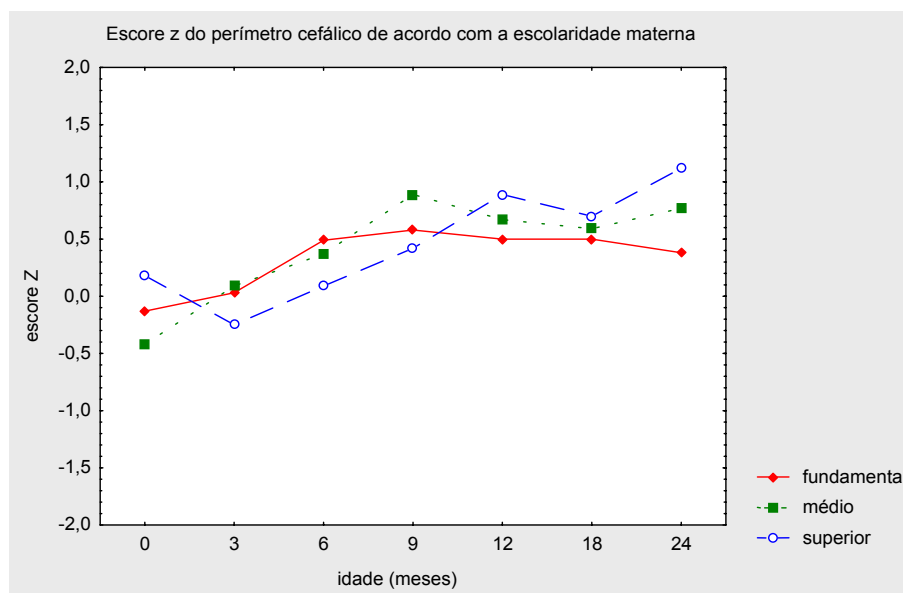


GRÁFICO A.8.3 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM O CONTROLE LABORATORIAL

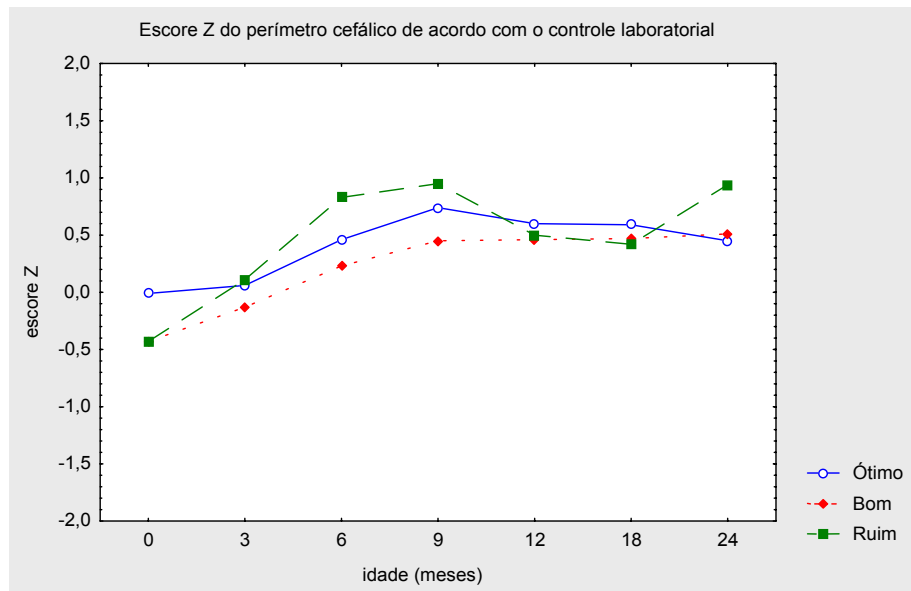
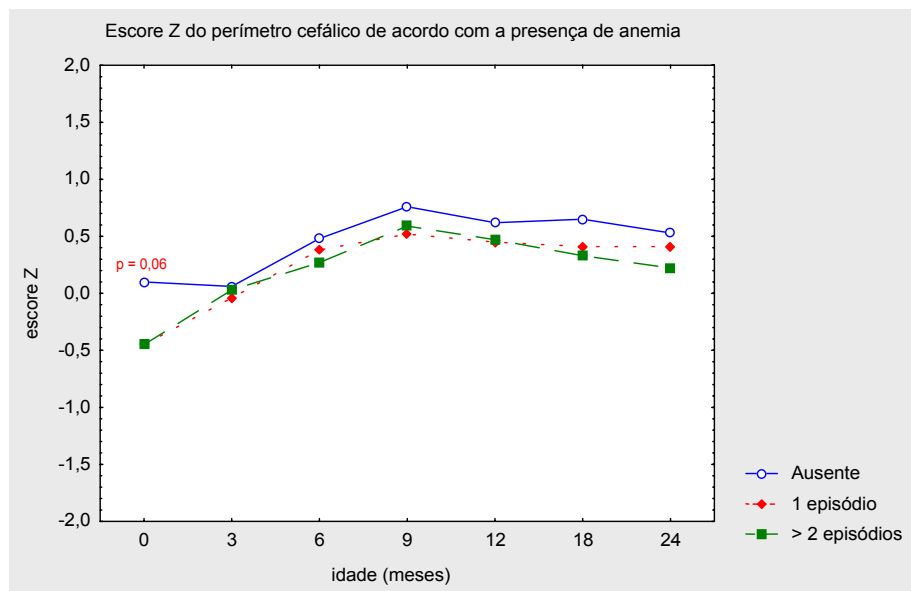


GRÁFICO A.8.4 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PC DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANEMIA



ANEXOS

ANEXO 1

**TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR**



Curitiba, 15 de outubro de 2003.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Suzana Nesi França
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de setembro de 2003, o referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Protocolo CEP/HC 720.139/2003-09

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: 15 de abril de 2004.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DE PACIENTES
COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

PROTOCOLO DE IDENTIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICO CULTURAL
UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
1.ª CONSULTA - HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

01. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO _____ DATA: _____
 Nome: _____ Reg. _____
 Nascimento: _____ Naturalidade: _____
 Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Religião: _____
 Filiação Pai: _____
 Mãe: _____
 Procedência: _____ Área Urbana: () Área Rural ()
 Endereço: _____

 Fone de contato: _____ Falar com: _____

02. COMPOSIÇÃO FAMILIAR

| Nome | Idade | Sexo | Parentesco | Escolaridade | Renda (SM) |
|------|-------|------|------------|--------------|------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

03. SITUAÇÃO PROFISSIONAL

Pai: _____
 Mãe: _____
 Empresa: _____
 Endereço: _____

04. SITUAÇÃO HABITACIONAL

Casa: Madeira () Alvenaria () Mista ()
 Própria () Alugada () Em Aquisição () Cedida () Outros ()
 N.º de Cômodos () Luz () Água () Saneamento: () Instalação Sanitária ()
 Utensílios ()

05. SITUAÇÃO ATUAL DE SAÚDE

Atendimento: Ambulatorial () Internado ()
 Diagnóstico Clínico: _____
 Início do Tratamento: _____ Local: _____

06. OUTRAS INFORMAÇÕES

Assistente Social: _____

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

1.ª CONSULTA

Data: ___/___/___

Nome: _____ Registro _____ Idade _____

Encaminhado por: _____

Idade com a qual foi submetido à triagem: _____

Local de coleta: _____

Idade com a qual soube do resultado do exame: _____

H.M.A. _____

H.M.P. Malformações associadas SIM () NÃO ()

Quais: _____

Outros: _____

A.G.O.

MÃE: - Pré-Natal SIM () NÃO ()

- Doença na gestação SIM () NÃO ()

Qual: _____

- Drogas na gestação () iodo

() antitireoideanos

() lítio

() contrastes iodados

() outros _____

RN Idade gestacional: _____

Peso: _____ Talhe _____ PC _____

Apgar: _____

Parto: _____ Apresentação _____

Intercorrências SIM () NÃO ()

Quais: _____

Queda umbilical _____

Icterícia SIM () NÃO () Duração _____

Dificuldade de sucção SIM () NÃO () Duração _____

Obstipação SIM () NÃO () Duração _____

Sono Excessivo SIM () NÃO () Duração _____

Consulta após alta do Berçário SIM () NÃO () Idade _____ N.º _____

Suspeita de hipotireoidismo SIM () NÃO ()

Quem suspeitou: _____

A.I. _____

ALIMENTAÇÃO: _____

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

Q.R.O.A.: _____

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

| | Idade | Estatura | Peso | Saúde |
|--------|-------|----------|------|-------|
| Pai | | | | |
| Mãe | | | | |
| Irmãos | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

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

EXAME FÍSICO

Peso: () P=FC: _____ FR: _____
 Estatura: () Temperatura: _____
 Perímetro cefálico: () PA: _____

Marque com um **X** no que está prespente:

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

| | Normal | Alterado |
|------------------------|--------|----------|
| Cabeça | | |
| Pescoço/Tireóide | | |
| Tórax | | |
| Abdome | | |
| Pele | | |
| Desenvolvimento Sexual | | |

DISCUSSÃO E HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

EXAMES SOLICITADOS:

MEDICAÇÃO/ORIENTAÇÃO:

RETORNO: _____

PROCEDIMENTO NA PRÓXIMA CONSULTA:

ASSINATURA: _____

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
EXAMES COMPLEMENTARES

EXAMES OBRIGATÓRIOS:

| 1. TESTES DE TRIAGEM NEONATAL: | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|
| | 1.º | 2.º | 3.º |
| Data | | | |
| TSH | | | |
| T ₄ | | | |

| 2. DOSAGENS SÉRICAS INICIAIS: | Valor de Referência | Data |
|-------------------------------|---------------------|------|
| T ₃ | | |
| T ₄ | | |
| T ₄ Livre | | |
| TSH | | |

3. CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE (2-3 anos)

4. PSICOMETRIA

Idade: _____

Resultados: _____

EXAMES EVENTUAIS

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

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO
RETORNOS

Data: _____ Registro: _____ N.º Consulta: _____

Nome: _____ Idade: _____

Resumo da História e Diagnóstico _____ Medicação: _____

_____ /-tiroxina _____ µg/dia

_____ µg/Kg/dia

Q.P. e evolução desde a última consulta:

EXAME FÍSICO

P: () **P=FC:** **FR:**

E: () **Temperatura:**

PC: () **PA:**

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

CABEÇA:

Fontanela Ant.: _____ Dentição: _____

Fontanela Post.: _____

PESCOÇO/TIREÓIDE:

TÓRAX: **ABDOME:**

MM: **PELE:**

DES. SEXUAL: **P:** **M:** **NEUROLÓGICO**

PÊNIS: **T:**

ACHADOS LABORATORIAIS: _____

ANÁLISE: _____

CONDUTA:

RETORNO: _____

ASSINATURA: _____

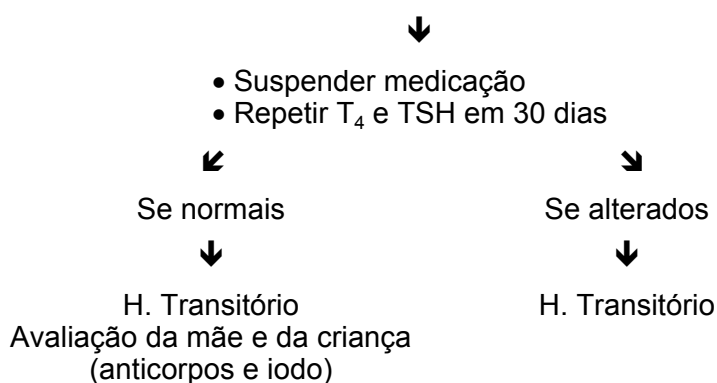
ROTINA DE ATENDIMENTO DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

AVALIAÇÃO INICIAL

1. Atendimento de acordo com protocolo de 1.^a consulta (Assistente Social, pré-consulta com Enfermagem, Consulta Médica)
2. Orientação aos pais
3. Iniciar tratamento com l -T₄ 10-15 µg/Kg/dia
4. Registrar na planilha de pacientes de hipotireoidismo congênito
5. Colher amostra de sangue para dosagens hormonais – T₄ total, T₄ livre e DNA da criança e da mãe, DNA do pai, guardar 1ml de soro da mãe e da criança para TRAb
6. Enviar carta para Prefeitura e ao pediatra da cidade de origem
7. Preencher APAC de frequência da FEPE e pedir para um responsável assinar
8. Termo de consentimento para estudo de DNA
9. Encaminhar para entrevista com psicologia
10. Se o paciente deseja receber l - T₄ pela Secretaria da Saúde:
 - a) Solicitar CPF do paciente
 - b) Cópia do teste do pezinho ou outro exame com TSH elevado
 - c) Justificativa de início do uso da medicação
 - d) Receita em 2 vias carbonadas, para 3 meses:
 - e) Preencher laudo da Secretaria da Saúde (SME)

PRIMEIRO RETORNO (30 dias após início do tratamento)

- Avaliação clínica (ver regressão de sinais clínicos)
 - Colher T₄ total T₄ livre eTSH
 - Conduta:
- 1) Exames iniciais confirmatórios (TSH > 10µU/ml ou T₄ < 6µg/dl) - manter tratamento
 - 2) Exames iniciais normais sem manifestações clínicas de hipotireoidismo



RETORNOS SUBSEQÜENTES

1. Periodicidade: mensais até 6 meses, bimestrais até 1 ano, a cada 3 a 4 meses até 2 anos, após esta idade 6 em 6 meses ou intervalo menor se necessário
2. Avaliação clínica e antropométrica (peso, estatura, perímetro cefálico).
3. Adequação da dose
 - Parâmetros clínicos
 - T₄ TSH a cada 1 ou 2 consultas - manter T₄ sérico entre 10-16µg/dl, T₄ livre entre 1,4-2,0ng/dl e TSH < 5µU/ml até 2 anos
4. Preencher APAC em cada consulta e pedir para um responsável assinar
5. Preencher SME e receita para 3 meses quando o paciente estiver recebendo medicação pela Secretaria da Saúde
6. AVALIAÇÃO DE DPM:
 - DENVER até 1a
 - Psicometria com psicóloga: Teste CAT/CLAMS com 1 ano, 2 anos e 3 anos; WIPPSI-R com 5 anos e WISC-III com 7 anos e 9 anos
7. AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA:
 - Após 2 anos e 6 meses- suspender medicação 30 dias e pedir cintilografia de tireóide (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 quanto a sinais de hipotireoidismo e presença de bócio
 - Colher T₄ total e T₄ livre, TSH e tireoglobulina
 - Ecografia – nos pacientes com diagnóstico cintilográfico de agenesia
 - Reiniciar medicação até resultados dos exames
 - De acordo com os resultados: teste do perclorato, dosagem de iodo salivar, estudo genético.