

**BIBLIOTECA DIGITAL DE TESES E DISSERTAÇÕES
UNESP**

RESSALVA

Alertamos para ausência de capa, folha de rosto, ficha catalográfica, não incluídas pela autora no arquivo original.

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu esposo Eduardo...

*que sempre estiveram ao meu lado nas dificuldades,
apoando e acreditando em mim.*

Agradecimentos especiais

Ao meu filho Miguel...

por me fazer sempre sorrir.

Aos pacientes e seus responsáveis...

*por acreditarem que a vida, apesar da luta diária, é um
bem valioso que necessita de cuidado incessantemente.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira pelas muitas oportunidades e conhecimentos que me proporcionou. Grande amigo e orientador durante todos os anos que trabalhamos e estivemos juntos.

À Profª Drª Ligia Maria Suppo Souza Rugolo pela valiosa orientação, amizade e dedicação durante toda a jornada.

Aos colegas do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da UNESP – Botucatu e em especial às amigas Deise Helena de Souza e Raquel de Camargo, pela amizade e valiosa ajuda em todas as etapas deste estudo.

À Fundação Lucentis de Apoio à Cultura, Ensino, Pesquisa e Extensão pelo auxílio financeiro.

À Profª Maria Terezinha Trovarelli Tornero e ao Prof. Luciano Barbosa pela análise estatística.

À Profª Drª Tamara Beres Lederer Goldberg e ao Prof. Dr. Flávio Luís Moreira pela importante participação, como examinadores da aula de qualificação e pelas sugestões apresentadas.

Aos funcionários do Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela realização dos exames laboratoriais. Em especial, à Maria Pedrina Ribeiro pela dedicação ao realizar a coleta dos exames.

*Às **bibliotecárias** do Campus de Botucatu – UNESP, pela revisão das referências bibliográficas e pela elaboração da ficha catalográfica.*

*À **Adriana Fátima Bazzo Tavares**, secretária do programa de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela amizade e pelo apoio.*

*Aos **funcionários da Seção de Pós-Graduação** da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelas informações, pela paciência e dedicação.*

À todos que contribuíram para que este trabalho pudesse ser realizado, meus sinceros agradecimentos.

“Para ser grande, sê inteiro: nada
teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
no mínimo que fazes.
Assim, em cada lago a lua toda
brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

1 – INTRODUÇÃO, 14

- 1.1. Assistência à criança, 14
- 1.2. A Síndrome de Down, 15
- 1.3. Características Clínicas da Síndrome de Down, 17
- 1.4. Avaliação do Crescimento Físico, 18
- 1.5. Crescimento Físico na Síndrome de Down, 22
- 1.6. A glândula tireóide, 25
- 1.7. Disfunções tireoidianas, 26
 - 1.7.1. Hipotireoidismo, 28
 - 1.7.2. Hipertireoidismo,, 31
- 1.8. Diagnóstico laboratorial das disfunções tireoidianas, 31
- 1.9. Disfunções tireoidianas na Síndrome de Down, 33
- 1.10. A Importância do acompanhamento periódico da função tireoidiana na Síndrome de Down, 39

2 OBJETIVOS, 40

3 METODOLOGIA, 41

- 3.1. Caracterização da amostra, 41
 - 3.1.1. Critérios de inclusão, 41
 - 3.1.2. Critérios de exclusão, 42
- 3.2. Delineamento do estudo, 43
- 3.3. Avaliação laboratorial, 45
- 3.4. Avaliação antropométrica, 47
- 3.5. Análise estatística, 49

4 RESULTADOS, 51

4.1. Caracterização da amostra,	51
4.2. Avaliação laboratorial,	53
4.3. Avaliação antropométrica,	55
4.3.1. Análise dos percentis de peso e estatura,	55
4.3.2. Análise da velocidade de crescimento,	63
4.3.3. Análise do escore Z,	68
5 DISCUSSÃO,	79
5.1. Caracterização da amostra,	79
5.2. Avaliação laboratorial,	81
5.3. Avaliação antropométrica,	84
5.3.1. Análise dos percentis de estatura e peso,	84
5.3.2. Análise da velocidade de crescimento,	86
5.3.2. Análise do escore Z,	88
6 CONCLUSÃO,	91
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS,	93
ANEXOS,	104
ABSTRACT,	129

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção, conforme o escore Z E/I, no primeiro momento do estudo.....70
- Figura 2** – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção, conforme o escore Z E/I, no segundo momento do estudo.....71
- Figura 3** – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção, conforme o escore Z E/I, no terceiro momento do estudo.....72
- Figura 4** – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção, conforme o escore Z P/I, no primeiro momento do estudo.....73
- Figura 5** – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção, conforme o escore Z P/I, no segundo momento do estudo.....74
- Figura 6** – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção, conforme o escore Z E/I, no terceiro momento do estudo.....75
- Figura 7** – Medianas e amplitudes interquartílicas do escore Z E/I nos 3 momentos do estudo para o grupo disfunção e normal.....76
- Figura 8** – Medianas e amplitudes interquartílicas do escore Z P/I nos 3 momentos do estudo para o grupo disfunção e normal.....77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes, conforme a faixa etária, no início (M1) e no final do estudo(M3).....	52
Tabela 2 - Número e porcentagem de pacientes, conforme função tireoidiana, no primeiro e terceiro momentos do estudo.....	54
Tabela 3 - Idade mínima e máxima dos pacientes, conforme a função tireoidiana, no primeiro e terceiro momentos do estudo.....	55
Tabela 4 - Evolução dos dois pacientes com estatura abaixo do percentil 5 durante o estudo.....	56
Tabela 5 - Evolução dos cinco pacientes com estatura acima do percentil 95 durante o estudo.....	57
Tabela 6 - Evolução dos cinco pacientes com peso abaixo do percentil 5 durante o estudo.....	58
Tabela 7 - Evolução dos oito pacientes com peso acima do percentil 95 durante o estudo.....	59
Tabela 8 - Pacientes com disfunção tireoidiana que evoluíram com diminuição de percentil de estatura durante o estudo.....	61

Tabela 9 - Pacientes com disfunção tireoidiana que evoluíram com diminuição do percentil de peso durante o estudo.....	62
Tabela 10 - Média e desvio padrão das velocidades de crescimento (inicial e final) dos pacientes do sexo masculino, nos grupos normal e disfunção tireoidiana, e velocidade padrão para pacientes com SD.....	64
Tabela 11 - Média e desvio padrão das velocidades de crescimento (inicial e final) dos pacientes do sexo feminino, nos grupos normal e disfunção tireoidiana, e velocidade padrão para pacientes com SD.....	65
Tabela 12 - Número e porcentagem de pacientes com velocidade de crescimento inicial abaixo, acima ou igual à velocidade de crescimento padrão de pacientes com SD, nos grupos normal e disfunção tireoidiana.....	67
Tabela 13 - Número e porcentagem de pacientes com velocidade de crescimento final abaixo, acima ou igual à velocidade de crescimento padrão para pacientes com SD, nos grupos normal e disfunção tireoidiana.....	67
Tabela 14 - Valores estatísticos calculados com a aplicação do teste de Wald-Wolfowitz nos 3 momentos do estudo.....	78

RESUMO

INTRODUÇÃO - As disfunções tireoidianas ocorrem com maior frequência nos pacientes com Síndrome de Down (SD) do que na população em geral. Os estudos sobre crescimento físico em crianças com SD e disfunção tireoidiana são controversos; alguns autores referem menor crescimento em pacientes com hipotireoidismo compensado, enquanto outros não confirmam estes achados. Portanto, avaliar e monitorizar a função tireoidiana e o crescimento físico de crianças com SD é de extrema importância e foi o que motivou o presente estudo, o qual teve como objetivo investigar a frequência das disfunções tireoidianas e a evolução das mesmas em pacientes com SD, avaliar o crescimento pondero-estatural das crianças com SD, comparar os percentis de peso e estatura, a velocidade de crescimento e o escore Z E/I e P/I nos pacientes SD com e sem disfunção tireoidiana.

CASUÍSTICA E MÉTODO - Estudo envolvendo 43 crianças diagnosticadas como SD no Serviço de Aconselhamento Genético da UNESP – Botucatu, no período de 1996 – 2000. Os pacientes foram estudados por um período mínimo de 9 meses, com avaliação da função tireoidiana pelas dosagens de tiroxina livre e tireotrofina no início e no final do estudo e com avaliação de peso e estatura no início, meio e fim do estudo. Conforme o diagnóstico da função tireoidiana ao final do estudo, foram constituídos 2 grupos: normal ou disfunção.

RESULTADOS - A amostra foi homogênea quanto ao sexo, 72% dos pacientes tinham menos de três anos de idade e 23% eram portadores de cardiopatia acianogênica. A trissomia livre do cromossomo 21 ocorreu em 98% dos casos. No início do estudo, 67,4% dos pacientes apresentaram hipotireoidismo compensado, 7% hipotireoidismo adquirido, e um paciente tinha hipertireoidismo. No final do estudo houve 53,5% de hipotireoidismo compensado e a frequência dos demais distúrbios manteve-se inalterada. Dos 29 pacientes com hipotireoidismo compensado no início do estudo, 11 evoluíram para eutireoidismo; e dos 10 pacientes com função tireoidiana normal no início, cinco evoluíram para hipotireoidismo compensado. Durante o estudo, nenhum paciente evoluiu para hipotireoidismo adquirido ou hipertireoidismo. A maioria dos pacientes (> 80%)

mantiveram as medidas de estatura e peso entre os percentis 595 em todos os momentos do estudo. No grupo com disfunção tireoidiana, 26% dos pacientes apresentaram diminuição nos percentis de estatura durante o estudo, enquanto que no grupo normal isso ocorreu em apenas um paciente (6,3%). Quanto ao peso, houve evolução com diminuição do percentil em 29,6% do grupo disfunção e 12,5% do grupo normal. No início do estudo 44% dos pacientes com disfunção tireoidiana e 25% do grupo normal apresentaram velocidade de crescimento menor que a velocidade padrão para pacientes com SD, mas esta diferença não foi significativa; e no final do estudo 52% dos pacientes de ambos os grupos apresentavam velocidade de crescimento menor que a velocidade padrão. A amplitude interquartílica dos escores Z E/I foi menor no grupo disfunção do que no grupo normal no segundo momento do estudo, sendo esta diferença significativa. A amplitude interquartílica dos escores Z de P/I foi maior no grupo disfunção do que no normal nos três momentos do estudo, mas sem diferença significativa. Aproximadamente 2/3 dos pacientes com disfunção tireoidiana situou-se abaixo do escore -2 de E/I no segundo e terceiro momentos do estudo. No grupo normal, 68% tiveram escore Z E/I abaixo de -2 no segundo momento do estudo, mas apenas 38% no final. Quanto ao peso, valores aceitáveis do escore Z P/I entre -2 e $+2$ mostraram frequência decrescente no grupo disfunção (74% no início e 52% no final), enquanto que no grupo normal ocorreu o inverso (63% no primeiro momento e 75% nos momentos subsequentes). Conclui-se que em nossos pacientes com SD a disfunção tireoidiana, representada basicamente pelo hipotireoidismo compensado é frequente e interfere no crescimento físico destes pacientes. O escore Z nos parece o melhor método para vigiar e detectar precocemente os distúrbios de crescimento em pacientes com SD, especialmente as com disfunção tireoidiana, pois nesta amostra foi o que detectou o maior percentual de alterações, em comparação com as curvas de percentis e a velocidade de crescimento que são instrumentos clássicos de avaliação de crescimento. Sugerimos que todas as crianças com SD sejam periodicamente avaliadas quanto a função tireoidiana, e tenham seu crescimento monitorizado por meio do escore Z, para que possam receber precocemente orientação e conduta terapêutica adequadas visando a melhoria de seu prognóstico.

1.1 ASSISTÊNCIA À SAÚDE

A assistência à saúde da criança deve ser global e abranger todas as fases de seu desenvolvimento, em vários aspectos: físico, psíquico, intelectual, emocional e social, cuidando-se do indivíduo, da família e da comunidade (PENNA et al., 1994).

Para os pacientes com Síndrome de Down (SD) a assistência à saúde, além de global, deve ser especializada e multiprofissional.

As crianças com SD apresentam mortalidade 17 vezes maior entre as idades de um e nove anos quando comparadas à população geral na mesma faixa etária. Isso ocorre devido a frequência aumentada de malformações (cardiopatias, anomalias gastrointestinais) e complicações clínicas como infecções, doenças do sistema respiratório e neoplasias (BAIRD & SADOVNICK, 1988).

Segundo BAIRD & SADOVNICK (1989), apenas 13,5% dos pacientes com SD apresentam uma expectativa de vida até os 68 anos de idade.

MIKKELSEN et al. (1990) descreveram taxa de mortalidade de 10,4% para crianças com SD entre 28 dias e o primeiro ano de vida, o que representou uma probabilidade de morte 30 vezes maior em relação à população geral na Dinamarca. A sobrevida até o primeiro ano de vida para as crianças sem cardiopatia foi de 93,1% e até os 6 anos de idade de 88%. Nos casos de SD com cardiopatia a sobrevida foi de 71,7% até completar um ano de idade e 45,2% aos 6 anos de idade.

Com os avanços da medicina, especialmente da terapia anti-infecciosa e da cirurgia cardíaca, a expectativa de vida das crianças com SD têm aumentado nos últimos anos e novos desafios estão surgindo.

LEONARD et al. (2000) referem sobrevida de 91,7% até o primeiro ano de vida e de 85% até os 10 anos de idade, em uma amostra de 440 crianças com SD nascidas no período de 1980 a 1996 na Austrália.

É fundamental que os profissionais da área de saúde conheçam os problemas mais freqüentes das crianças com SD, realizem exames de controle para a adequada prevenção e tratamento precoce desses problemas, contribuindo assim, para melhorar a qualidade de vida destas crianças.

1.2 A SÍNDROME DE DOWN

Cerca de 2-3% dos nascidos vivos apresentam uma ou mais malformações congênitas importantes e, durante o primeiro ano de vida, esse número duplica com o diagnóstico de alterações não detectadas ao nascimento. Cerca de 10% das malformações congênitas devem-se a fatores ambientais e outros 10% a fatores genéticos e cromossômicos. Em 80% dos casos existe interação entre fatores genéticos e ambientais (MUSTACCHI & ROZONE, 1990a).

A Síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica mais comum ao nascimento, com incidência classicamente descrita de 1 em cada 600 a 800 nascidos vivos (MIKKELSEN, 1976; STOLL et al., 1990).

Em 1866, LANGDON DOWN (apud THOMPSON et al., 1993) descreveu pela primeira vez as características clínicas da SD, e em 1959, LEJEUNE observou que a maioria dos pacientes com SD apresentavam uma trissomia do cromossomo 21 .

O diagnóstico da SD é clínico-laboratorial, iniciando-se a suspeita clínica pela observação de várias características dismórficas que produzem um fenótipo semelhante na maioria das crianças; e é confirmado pela análise cromossômica (cariótipo).

Em 95% dos indivíduos com SD o cariótipo revela 47 cromossomos, sendo que as três cópias livres do cromossomo 21 são resultantes de uma não-disjunção meiótica materna (95% dos casos) ou paterna (5% dos casos). Em 1% dos casos com trissomia livre é observado mosaicismo. Cerca de 4% dos pacientes com SD apresentam 46 cromossomos, ocorrendo uma trissomia do braço longo do cromossomo 21 devido a translocação do cromossomo 21 com qualquer cromossomo acrocêntrico, mais freqüentemente os cromossomos 14 ou 21 (THOMPSON et al., 1993).

1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME DE DOWN

HALL, em 1966, apontou os sinais mais freqüentes no recém-nascido: face achatada (90%), reflexo de Moro ausente (85%), hipotonia muscular (80%), fenda palpebral oblíqua para cima (80%), pele redundante no pescoço (80%), hiperextensibilidade articular (80%), pelve displásica (70%), orelhas displásicas (60%), displasia de falange média do quinto quirodáctilo (60%) e prega palmar transversa única (45%).

Na criança, os sinais importantes da SD são: atraso de desenvolvimento identificado principalmente a partir de um ano de idade, baixa estatura, hérnias umbilicais e inguinais, hipotonia muscular generalizada, deficiência mental, braquidactilia, língua geográfica e protusa, fontanela ampla, telecanto, pregas epicânticas internas, nariz hipoplásico com ponte nasal baixa, manchas de Brushfield (85 a 90%), trirrádio axial deslocado distalmente para o centro da palma (84%), arco tibial ou alça distal pequena (80%), hipoplasia de íris, opacificação de cristalino (59%), clinodactilia (50%), doença periodontal, anodontia (25%), microdontia (20%), nistagmo (15%), glaucoma, catarata congênita (8%), ceratocone (6%), distância aumentada entre o hálux e o segundo artelho, alça radial no quinto quirodáctilo (4%), alça radial no segundo quirodáctilo (2%) (MUSTACCHI & ROZONE, 1990 b).

Doenças cardíacas congênicas ocorrem em 40% a 50% dos pacientes com SD e devem ser diagnosticadas o mais precocemente possível, pois podem evoluir para

insuficiência cardíaca ou hipertensão pulmonar (MARÇALLO, 1988). As lesões mais freqüentemente encontradas são, segundo MUSTACCHI & ROZONE (1990b), defeitos do coxim endocárdico (43%), comunicação interventricular (32%), comunicação interatrial (10%), tetralogia de Fallot (6%) e persistência de ducto arterioso (5%).

FORT et al., em 1984, observaram em crianças com SD uma freqüência de hipotireoidismo congênito 28 vezes maior do que a observada na população em geral.

1.4 AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO FÍSICO

Crescimento significa aumento físico do corpo, como um todo, ou em suas partes, e pode ser medido em termos de centímetros ou de gramas (MARCONDES et al., 1994; ANDERSON et al., 1995).

O crescimento é resultado de uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais, nutricionais e hormonais, que inicia-se precocemente na vida intra-uterina. Assim, embora o crescimento expresse o potencial genético do indivíduo, ele é fortemente modulado já no ambiente intra-útero pelas condições de saúde e nutrição da gestante, bem como por várias intercorrências gestacionais, que influenciam o peso e o comprimento ao nascer, tendo como resultado o recém-nascido adequado, pequeno ou grande para a idade gestacional (TRINDADE, 1999).

Após o nascimento ocorre exposição variável a agravos nutricionais, infecciosos, imunológicos, hormonais e metabólicos que interferem no potencial de

crescimento e conforme sua intensidade e duração podem deslocar a curva de crescimento da criança para percentis não adequados ao padrão esperado (BRICKS, 1996).

Para acompanhar o crescimento físico de uma criança recomenda-se o uso de curvas de crescimento para estatura e peso, de acordo com os percentis estabelecidos, segundo sexo e idade, para crianças de vários países (TANNER et al., 1966; HAMILL et al., 1979; MARQUES et al., 1982; FREEMAN et al., 1995; COLE et al., 1998; CDC, 2000).

Crianças com condições congênitas que interfiram em seu crescimento, mostram persistente desvio para percentis muito abaixo da curva padrão. Quando a criança evolui para percentis abaixo de seu canal de crescimento anteriormente observado, deve-se considerar como um distúrbio adquirido do crescimento. Algumas crianças têm sua curva de crescimento linear sempre em um percentil abaixo, porém paralelo ao esperado para sexo e idade, caracterizando uma baixa estatura constitucional. (FRASIER, 1979).

As medidas antropométricas essenciais para a avaliação do crescimento físico são o peso e a estatura. O peso é a medida mais fácil de ser obtida, mas algumas recomendações devem ser seguidas: a criança deve ser pesada sempre na mesma hora do dia (para minimizar a variação diurna do peso), deve estar descalça e sem roupas, ou deve-se descontar o peso da roupa usada; efetuando-se a aferição com aproximações de 10 ou 100 gramas, conforme o tamanho da criança e a balança utilizada (OMS, 1995; STEPHEN & GÜNGÖR 2002).

Para que a determinação da estatura seja correta são necessários: posicionamento rigoroso do paciente e repetição da medida pelo menos três vezes, sendo

utilizado como primeira escolha um antropômetro onde o paciente possa apoiar toda a região dorsal, e que os resultados sejam aferidos em centímetros e milímetros. Em crianças que não permanecem em pé, deve ser usado o antropômetro em uma superfície firme, com uma prancha móvel nos pés e outra fixa na cabeça, e que mantenha os pés em posição perpendicular ao eixo do corpo; e para crianças que permanecem posição ortostática, deve ser usado um antropômetro onde os calcanhares, as nádegas e os ombros estejam em contato com a parede ou com a superfície do aparelho, que o paciente esteja descalço, com os calcanhares unidos, pés discretamente abertos e olhar fixo à frente (ROSENFELD, 1992; LONGUI, 1998; STEPHEN & GÜNGÖR, 2002).

Medidas de peso e estatura em vários momentos ao longo do tempo são essenciais para definir quais crianças apresentam crescimento patológico, pois permitem o cálculo da velocidade de crescimento. A velocidade de crescimento é definida como o aumento de estatura em determinado período de tempo, e tem variações segundo a idade e o sexo. Uma certa criança pode apresentar altura no padrão da normalidade nas curvas de percentis mas apresentar alteração na velocidade de crescimento, indicando a necessidade de investigação de distúrbio de crescimento (PLOTNICK, 1990; CATTANI, 2002).

Em 1983, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs o uso do escore Z como referência internacional para avaliações antropométricas, possibilitando que resultados de estudos com crianças de diferentes raças ou doenças pudessem ser comparados entre si.

Segundo MOREIRA (1992, 1996), o método do escore Z quantifica o número de desvios padrões acima e abaixo do valor médio de peso e estatura dos padrões

do National Center for Health Statistic (NCHS), de acordo com idade e sexo, e pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Escore Z} = \frac{\text{Valor observado} - \text{valor médio (percentil 50 NCHS)}}{\text{Valor do desvio padrão (OMS)}}$$

Assim, são obtidos valores de escore Z que correspondem aos percentis de peso e estatura: um escore Z igual a zero corresponde ao percentil 50; escores -3, -2 e -1 correspondem respectivamente aos percentis 0,14; 2,3 e 16; e escores Z de valores 1, 2 e 3 correspondem aos percentis 84; 97,7 e 99,9 (COLE, 1994).

Atualmente, o escore Z tem sido usado por vários autores em estudos que avaliam crescimento, ganho de peso e estado nutricional de recém-nascidos, crianças e adolescentes.

VICTORA et al. (2001), em um amplo estudo de coorte no Rio Grande do Sul utilizaram o escore Z para avaliar o *catch up* no crescimento de recém-nascidos com restrição do crescimento intra-uterino, e caracterizaram o *catch up* quando houve um aumento maior que 0,66 no escore Z, o que ocorreu em 60% dos recém-nascidos pequenos para idade gestacional acompanhados durante os primeiros dois anos de vida. VEIGA & BURLANDY, em 2001, determinando o escore Z de crianças e adolescentes de um assentamento rural do Rio de Janeiro, obtiveram 4% de baixa estatura e 7,9% de sobrepeso. Outro amplo estudo epidemiológico, envolvendo 1202 crianças de tribos indígenas da América do Sul, utilizando o escore Z, mostrou uma acentuada deficiência de estatura (escore Z menor que -2) no terceiro ano de vida (DANGOUR, 2001).

O escore Z também vem sendo utilizado em estudos referentes a pacientes com diferentes afecções genéticas.

WASSERMAN et al., em 1999, estudaram o crescimento e o estado nutricional de 13 crianças com Síndrome de Alagille e obtiveram médias de $-2,7 \pm 0,9$ no escore Z para estatura, $-2,2 \pm 1,0$ para peso e $-0,9 \pm 1,1$ na relação peso/estatura. A avaliação do efeito da dieta hipercalórica no estado nutricional de 34 crianças com Sequência de Robin, utilizando o escore Z para peso, estatura e relação peso/estatura em três momentos, mostrou que a dieta hipercalórica em estudo permitiu a recuperação e manutenção do estado nutricional (PERES, 2000). Em 2001, ROSS et al., obtiveram escores Z de estatura que variaram de $-4,6$ a $+0,6$ em 43 pacientes com discondroestenose tipo Leri-Weill, sendo que 49% dos casos apresentavam estatura normal (escore Z entre -2 e $+2$).

Assim, determinando os escores Z de medidas antropométricas podemos enriquecer a interpretação dos resultados de forma rigorosa e amplamente aceita na literatura internacional.

1.5 CRESCIMENTO FÍSICO NA SÍNDROME DE DOWN

Recém-nascidos com SD apresentam médias de peso e comprimento ao nascimento reduzidas em cerca de 0,5 desvio-padrão quando comparados a grupos controles (CRONK et al., 1978).

Em 1990, CLEMENTI et al., avaliaram o peso de nascimento, comprimento, perímetro cefálico e relação peso/comprimento de 688 recém-nascidos com SD e compararam com 6890 recém-nascidos controle. Os resultados mostraram que os recém-nascidos com SD têm percentis mais baixos para comprimento e peso, porém a relação peso/comprimento mantém-se adequada.

Os estudos sobre a velocidade de crescimento linear em crianças com SD, mostram diminuição desta após o primeiro ano de vida, de tal modo que aos três anos de idade a estatura das crianças com SD encontra-se três desvios-padrão abaixo da média esperada para a idade. Após os três anos de idade, a velocidade de crescimento se mantém, de forma que, na adolescência, raramente ocorre uma redução maior do que três desvios-padrão, alcançando na idade adulta uma estatura que varia de 140 a 160 cm. Em relação ao peso, aos três anos de idade, 30% das crianças com SD mostram excesso de peso em relação à estatura (CRONK et al., 1988; PIRO et al., 1992).

Uma avaliação longitudinal de 295 pacientes com SD mostrou que após os 10 anos de idade a relação peso/estatura estava acima do percentil 90 de crianças controles sem SD (CREMERS et al., 1996).

Quanto a velocidade de crescimento na SD, em 44 pacientes com idades entre 10 e 24 anos, observou-se que a velocidade máxima de crescimento foi em média de 12,3 anos para os meninos e de 10,8 anos para as meninas, com um incremento de 8,5 cm/ano para os meninos e de 7,3 cm/ano para as meninas (ARNELL et al., 1996).

TOLEDO et al., em 1999, acompanharam o peso, a estatura e o perímetro cefálico de 105 pacientes com SD comparados com controles da população geral francesa

no período de 1979 a 1998, e observaram atraso estatural de 1,5 a 2 desvios-padrão desde o nascimento até a adolescência, atraso no ganho de peso do nascimento até 5-6 anos de idade; com obesidade ocorrendo após essa idade, principalmente nos meninos. A velocidade de crescimento foi reduzida do nascimento aos 4-5 anos de idade, aproximando-se do valor normal dos controles aos 8-9 anos; o estirão da puberdade iniciou-se aos 9-10 anos (um a dois anos mais cedo que nos controles).

Crianças com SD e doença cardíaca moderada a grave (cardiopatias cianogênicas) apresentam menor peso e estatura aos oito anos de idade, quando comparadas à crianças com SD com doença cardíaca leve (cardiopatias não cianogênicas) ou ausente. Na estatura, a diferença observada foi de 2 cm para os meninos e de 1,5 cm para as meninas; e em relação ao peso, houve uma diferença de 0,5 a 2 kg em ambos os sexos (CRONK et al., 1988).

Com os resultados do estudo de CRONK et al. (1988), foram formulados gráficos de crescimento de peso e estatura específicos para pacientes com SD, para os intervalos de um a 36 meses e de dois a 18 anos de idade, com os percentis 5, 25, 50, 75 e 95.

SCHWARTZMAN & VÍTOLO (1999), recomendam o uso dos gráficos de crescimento próprios para pacientes com SD, pois eles refletem altura e velocidade de crescimento menores, já esperados, destas crianças.

1.6 A GLÂNDULA TIREÓIDE

Os hormônios tireoidianos, triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4), regulam numerosos processos metabólicos, como o consumo de oxigênio, a termogênese, o balanço hidromineral, a síntese e degradação de proteínas, carboidratos e lipídeos; e promovem o crescimento e a diferenciação celular, sendo essenciais para o crescimento e desenvolvimento de todos os indivíduos (LaFRANCHI, 1979; GÜELL, 1998).

A função tireoidiana é regulada por mecanismos endógenos e exógenos. Os mecanismos endógenos incluem: tireotrofina (TSH), auto-regulação (captação de iodoeto pela glândula tireóide) e a glândula adrenal. Os mecanismos exógenos envolvem os níveis de iodo no sangue, compostos antitireoidianos, estresse e dietas bocigênicas (De GROOT & HENNEMANN, 2002) .

O TSH desencadeia uma série de alterações na glândula tireóide: a ativação e o crescimento glandular para a síntese hormonal, e a reabsorção do colóide com secreção dos hormônios tireoidianos. O T_4 e o T_3 inibem a síntese e a secreção de TSH, por bloquear a transcrição de seu gene, e reduzem a secreção do hormônio hipotalâmico liberador de TSH (TRH), bem como a sua ação hipofisária. O TRH liga-se à receptores hipofisários para desencadear a biossíntese, secreção e glicosilação do TSH (BIANCO, 1991; OLIVEIRA et al.,2002).

O estresse ativa o Sistema Nervoso Simpático que inibe a secreção de TSH (MARIOTTI, 2002).

A glândula tireóide é capaz de autoregular a captação de iodeto, independente do TSH, inibindo o transporte de iodo. O cortisol regula a excreção renal de iodo inorgânico e a síntese hepática de proteínas transportadoras de hormônios tireoidianos (SETIAN, 1991).

No sistema nervoso central, os hormônios tireoidianos exercem efeitos sobre a migração e diferenciação neuronal, a simpatogênese, a síntese e secreção de neurotransmissores, a mielinização e regulam a expressão dos genes das células neuronais (BERNAL et al., 1995).

Os hormônios tireoidianos promovem o crescimento e a maturação esquelética: por ação direta sobre a cartilagem de crescimento e por ação na hipófise, onde regulam a síntese do hormônio de crescimento (GH) favorecendo a transcrição de seu gene; indiretamente regulam a síntese e secreção de outros hormônios e fatores de crescimento como a insulina, as gonadotrofinas e o fator de crescimento neural (GÜELL, 1998).

1.7 DISFUNÇÕES TIREODIANAS

A prevalência de disfunção da glândula tireóide na população em geral é bem conhecida. Em um estudo epidemiológico envolvendo 2779 indivíduos de 18 anos ou mais, a prevalência de hipotireoidismo foi de 14-19/1000 em mulheres e 1/1000 em homens (0,8% - 1,1% da população total). O hipertireoidismo foi prevalente em 19-

27/1000 mulheres e 1,6-2,3/1000 homens. Auto-anticorpos anti-tireóide estavam presentes em 3% do grupo total estudado (TUNBRIGDE, et al., 1977).

Em 2000, LADENSON et al. referem na população adulta prevalência de 2% para o hipotireoidismo, de 5 a 17% para o hipotireoidismo compensado e de 0,2% para o hipertireoidismo.

O hipotireoidismo é a disfunção endócrina mais freqüente na infância, sendo de extrema importância o diagnóstico precoce para minimizar o retardo mental (SIMÕES, 1999).

Há maior freqüência de hipotireoidismo em pacientes portadores de cromossomopatias, incluindo as Síndromes de Down, Turner, Klinefelter e Noonan. Disgenesias de tireóide e tireoidite auto-imune são as etiologias mais comuns nesses pacientes (FISHER, 1990).

Segundo as observações de FISHER et al. (1990), a prevalência de hipotireoidismo congênito na população em geral é de 1:3800 recém-nascidos.

NASCIMENTO et al. (1997), encontraram prevalência de 1:2500 para o hipotireoidismo congênito em 82.709 lactentes que realizaram triagem para o hipotireoidismo congênito pelo Laboratório Central de Saúde do Estado de Santa Catarina, e atribuíram essa alta prevalência a casos de hipotireoidismo congênito transitório.

Estima-se que a freqüência de hipotireoidismo adquirido seja duas vezes maior que a freqüência do hipotireoidismo congênito. Em estudo com crianças escolares

observou-se que 1,2% das crianças tinham títulos de auto-anticorpos aumentados, entretanto a maioria era assintomática (LaFRANCHI, 1979).

OLIVEIRA et al. (2002), observaram frequência de 16% de hipotireoidismo compensado em crianças normais, enquanto que RUBELLO et al., em 1995, obtiveram apenas 1,1% da amostra estudada com hipotireoidismo compensado.

1.7.1 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da diminuição dos hormônios tireoidianos no organismo, É classificado de acordo com a localização da disfunção em primário (disfunção tireoidiana), secundário (disfunção hipofisária com deficiência de TSH) e terciário (disfunção hipotalâmica com deficiência de TRH) (CASTRO et al., 2001). O hipotireoidismo também pode ser classificado de acordo com a época de aparecimento em congênito ou adquirido.

No hipotireoidismo primário, a diminuição da produção dos hormônios tireoidianos estimula a hipófise a secretar maior quantidade de TSH normalizando os valores séricos de T4. Assim, enquanto houver tecido tireoidiano funcionante, a elevação do TSH estimula a tireóide a produzir mais T4, restaurando seus valores e equilibrando o paciente. Esta condição de TSH elevado com hormônios tireoidianos normais caracteriza o hipotireoidismo compensado (CASTRO, 2001).

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Segundo CALLIARI (1998), as causas mais comuns de hipotireoidismo congênito são as disgenesias tireoidianas (80%), defeitos de síntese hormonal (15%), defeitos na secreção de TSH, tireoidites, uso de iodo radioativo na gestação, resistência periférica aos hormônios tireoidianos e hipotireoidismo transitório.

Na maioria das crianças, as manifestações iniciais são sutis e inespecíficas. Nas primeiras semanas de vida, pode-se observar icterícia prolongada, constipação intestinal, hipotermia transitória, fontanela posterior maior que um centímetro, sucção débil, dificuldade respiratória durante a alimentação, mixedema (em tecido subcutâneo e língua), choro rouco, hipotonia muscular generalizada, hérnia umbilical, bradicardia, extremidades frias e pálidas (FISHER, 1990).

Quando a criança não recebe reposição dos hormônios tireoidianos, os sinais e sintomas tornam-se evidentes entre seis meses a um ano de idade, e caracterizam-se por pele seca e áspera, mixedema generalizado, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia generalizada, anemia, constipação intestinal, dificuldade alimentar, bradicardia e arritmias cardíacas, infecções respiratórias, rinorréia, congestão nasal, voz ou choro roucos, fâscies cretinóide, atraso da idade óssea e da erupção dos dentes e desaceleração do crescimento somático (SETIAN, 1991).

HIPOTIREOIDISMO ADQUIRIDO

O hipotireoidismo adquirido apresenta-se com início insidioso, em qualquer idade, e em indivíduos com função tireoidiana previamente normal.

As causas mais freqüentes são doenças auto-imunes (tireoidite de Hashimoto), uso de medicações antitireoidianas, bócio endêmico (deficiência na ingestão de iodo), iatrogênicas (pós cirúrgico, pós iodo radioativo), deficiência adquirida de TSH, cromossomopatias e doenças sistêmicas (CALLIARI, 1998).

As manifestações clínicas mais importantes do hipotireoidismo adquirido na infância são: a diminuição da velocidade de crescimento (com diminuição da estatura para idade e aumento do peso para a idade), atraso da idade óssea e do desenvolvimento sexual. Outros sinais e sintomas devem chamar atenção para o diagnóstico clínico do hipotireoidismo adquirido, como a anorexia, letargia, sonolência, dificuldade de aprendizado, hipoatividade, constipação intestinal, anemia, intolerância ao frio, hipotermia, extremidades frias, pele seca e áspera, cabelos secos e quebradiços, voz rouca, palidez cutânea e mixedema (MONTE, 1995).

Os hormônios tireoidianos são responsáveis pelo crescimento somático, desenvolvimento e erupção dentária, crescimento e maturação óssea. Durante os dois primeiros anos de vida, acontece 60 a 70 % do crescimento e diferenciação cerebral pós natal, e é durante este período que há a dependência cerebral dos hormônios tireoidianos. Sendo assim, após os 3 - 4 anos de idade a deficiência dos hormônios tireoidianos não está associada à deficiência mental, mas sim a retardo de crescimento somático, ósseo e dentário (FISHER, 1990; SIMÕES, 1999).

1.7.2 Hipertireoidismo

O indivíduo com hipertireoidismo apresenta-se com estado metabólico aumentado, onde, as alterações fisiológicas são conseqüências dos altos níveis de hormônios tireoidianos circulantes. A causa mais comum de hipertireoidismo na infância é a Doença de Graves, que caracteriza-se por exoftalmia, presença de auto-anticorpos, bócio, taquicardia, perda de peso, aumento do apetite e labilidade emocional. Geralmente, o hipertireoidismo ocorre em crianças acima dos 5 anos, sendo responsável por 5% das tireopatias (FISHER, 1990; SETIAN, 1991).

As demais causas de hipertireoidismo na infância são raras e incluem: bócio nodular autônomo, adenoma hipofisário produtor de TSH, tireotoxicose neonatal, *feedback* pituitário anormal ao T3 e Doença de Jod-Basedow (SCALISSI, 1998).

1.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

O T4 é de produção exclusiva da tireóide, secretado na quantidade de 80µg/dia e se constitui na principal forma de hormônio tireoidiano na circulação; 99,95 a 99,97% está ligado à proteínas carreadoras no plasma, e 0,03-0,05% circula livre e representa a forma metabolicamente ativa do hormônio. A fração livre do T4 (T4L) está disponível para utilização imediata nos tecidos alvo e é responsável pelo *feedback* negativo com o eixo hipotálamo-hipofisário. A dosagem de T4L plasmático reflete o estado tireometabólico do indivíduo, mais precisamente do que qualquer outro parâmetro isolado

de função tireoidiana. A concentração de T4L dosado por imunoensaio oscila entre 0,7 até 1,8 - 2,2 ng/dl, com pequenas variações conforme o método de dosagem utilizado (DIO et al., 1994; SPENCER, 2002).

O TSH é produzido e secretado pela adenohipófise, obedece a um ritmo circadiano com flutuações que ocorrem a cada 1-2 horas e com um pico entre a meia noite e quatro horas da manhã (GUYTON, 1989; SPENCER, 2002).

As técnicas de dosagens do TSH foram classificadas em gerações. Os ensaios chamados de “primeira geração” correspondem aos radioimunoensaios e discriminam valores de TSH de 1 a 2 μ U/L. Os ensaios de “segunda geração” (imunorradiométricos) apresentam sensibilidade para TSH de 0,1 a 0,2 μ U/L e os ensaios de “terceira geração” (não isotópicos) determinam valores tão baixos como 0,01 a 0,02 μ U/L. Para população eutireoidiana adulta, sem deficiência de iodo, o valor normal plasmático de TSH oscila entre 0,3-4,0 mIU/L (SPENCER, 2002).

Atualmente, recomenda-se as dosagens de TSH com uso de ensaios de “terceira geração” e de T4L como primeira linha para detecção do hipotireoidismo e hipertireoidismo, pois demonstrou-se que o T4L tem uma variação muito pequena entre os indivíduos, e pequenas modificações no T4L causam grandes alterações no TSH. Os ensaios imunométricos que estão sendo utilizados no últimos anos para dosagens de TSH e T4L permitiram aumentar a sensibilidade das técnicas e diminuir seus custos (De GROOT & HENNEMANN, 2002).

Segundo FISHER (1990) e De GROOT & HENNEMANN (2002), podemos interpretar, de maneira simples, as dosagens dos hormônios tireoidianos da seguinte maneira:

- Hipotireoidismo primário: dosagem de T4L diminuída e TSH elevada

- Hipotireoidismo secundário e terciário: dosagem de T4L diminuída e TSH normal
- Hipotireoidismo compensado: dosagem de T4L normal e TSH aumentada
- Hipertireoidismo: nível de T4L elevado com TSH diminuído

1.9 DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS NA SÍNDROME DE DOWN

Muitos autores têm estudado as disfunções da glândula tireóide nos pacientes com SD, estimando uma prevalência que varia de 3 a 50% para todas as disfunções (PUESCHEL, 1990).

Dentre estas disfunções, foram descritas na literatura: hipotireoidismo congênito, hipotireoidismo adquirido, hipotireoidismo compensado e hipertireoidismo (POZZAN et al., 1990).

Uma associação entre hipertireoidismo e SD tem sido descrita por diversos autores, com prevalência que varia de 1,4 a 5% (SRIDHAR & NAGAMANI, 1997).

Nos pacientes com SD a frequência de disfunções tireoidianas é a mesma em ambos os sexos (CUTLER et al., 1986; FRIEDMAN et al., 1990; ZORI et al., 1990; IVARSSON et al., 1997; KARLSSON et al. 1998).

FORT et al. (1984), pesquisaram a função tireoidiana em 1130 recém-nascidos com SD e identificaram uma incidência de hipotireoidismo congênito primário

persistente em 0,7 % dos recém-nascidos (28 vezes mais freqüente que a incidência observada na população em geral). A incidência de hipotireoidismo congênito transitório foi de 0,3%, podendo representar uma imaturidade do eixo hipófise-tireoidiano, recomendando os autores, que estas crianças permanecessem sob investigação e que não recebessem tratamento hormonal.

Em 1986, CUTLER et al., avaliaram a função tireoidiana, pelas dosagens de T4 e TSH por radioimunoensaio, em 49 crianças com SD com idade entre 4 meses e 3 anos, e obtiveram 6% de hipotireoidismo congênito, 2% de hipertireoidismo e 27% de hipotireoidismo compensado. Nesta amostra, o padrão de crescimento das crianças com SD e hipotireoidismo compensado foi igual ao das crianças com SD eutireoidianas.

SHARAV et al. (1988) estudaram 147 pacientes com SD, com idades entre 4 meses e 27 anos, e observaram nível elevado de TSH (dosado por radioimunoensaio) em 60% dos indivíduos. Em todas as crianças menores de 4 anos de idade com SD (94 pacientes) foi demonstrado atraso no crescimento somático quando comparado com o crescimento de crianças normais, e esse atraso foi mais acentuado nas crianças com hipotireoidismo compensado.

Em 1990, FRIEDMAN et al., avaliaram as dosagens de T4 (técnica de radioimunoensaio) e TSH (técnica imunorradiométrica) em 138 pacientes com SD em uma ampla faixa etária, de dois a 59 anos, e caracterizaram hipotireoidismo em 20,3% dos pacientes e hipertireoidismo em 1,4% da amostra.

POZZAN et al. (1990) investigaram a função tireoidiana de 108 pacientes com SD, na faixa etária desde 3 meses até 38 anos, e encontraram 5 pacientes

com hipotireoidismo (4,6%), 2 pacientes com hipertireoidismo (1,8%) e 33 pacientes com TSH elevado (30,5%), sendo as dosagens de T4L realizadas por radioimunoensaio e as dosagens de TSH por técnica imunorradiométrica.

SELIKOWITZ (1993) acompanhou durante cinco anos a função da glândula tireóide (T4 total, técnica de polarização fluorescente e TSH, técnica imunorradiométrica) em 101 crianças com SD, com idades entre 15 dias de vida a 11 anos e 4 meses, e detectou 10 crianças com hipotireoidismo compensado. Destes casos, quatro evoluíram para resolução espontânea e uma criança desenvolveu hipotireoidismo não compensado, porém nenhuma criança apresentou anticorpos anti-tireóide no plasma. Das cinco crianças que permaneceram com hipotireoidismo compensado ao final do estudo, somente duas crianças tinham altos títulos de anticorpos. Nas crianças com SD e hipotireoidismo compensado, não foram observados sinais clínicos de hipotireoidismo. Ainda nesta amostra, foram detectados 2 casos de hipertireoidismo transitório sem sinais clínicos ou aumento dos níveis de auto-anticorpos e que evoluíram com resolução espontânea durante o estudo. Anualmente, todas as crianças eram avaliadas quanto ao peso e estatura para idade, e não houve diferença significativa na comparação do crescimento das crianças com e sem hipotireoidismo compensado. Desaceleração linear na velocidade de crescimento foi observada durante o ano precedente ao diagnóstico de hipotireoidismo compensado, o que não foi diferente aos episódios de desacelerações comumente vistos nas crianças com função tireóide normal. Estas observações sustentam a indicação de realização periódica de testes de função tireoidiana e a monitorização do crescimento em crianças com SD.

RUBELLO et al. (1995) avaliaram a função tireoidiana em 344 pacientes com SD, na faixa etária de um a 53 anos, e observaram prevalência de 32,5% de hipotireoidismo compensado nos pacientes com SD, versus 1,1% nos indivíduos controles. A prevalência de anticorpos anti-tireóide foi maior nos pacientes com SD e disfunção tireoidiana (18%) do que nos controles (5,8%), mas os pacientes com SD com eutireoidismo também apresentaram alta prevalência de anticorpos anti-tireóide (15,8%). Sugerindo que o hipotireoidismo compensado possa ocorrer independente da presença de auto-anticorpos, e que portanto, resolve-se espontaneamente na maioria dos casos.

KARLSSON et al. (1998) acompanharam anualmente, durante 15 anos, a função tireoidiana e a velocidade de crescimento de 85 pacientes entre 1 e 25 anos com SD (42 meninos e 43 meninas). Detectaram 33% de hipotireoidismo e 2,4% de hipertireoidismo, metade dos pacientes com hipotireoidismo adquiriram esta condição antes dos oito anos de idade e destes apenas uma criança apresentou anticorpos anti-tireóide. A velocidade de crescimento foi menor nas 8 crianças (9,4% da amostra) que desenvolveram hipotireoidismo entre as idades de 2 e 11 anos quando comparadas com as crianças eutireoidianas da mesma idade e sexo. Esta diferença foi evidenciada um ano antes do diagnóstico e houve aumento da velocidade de crescimento um ano após o início do tratamento.

Em 2000, NOBLE et al., dosaram por ensaio imunorradiométrico, o TSH de 200 crianças com SD em idade escolar, e encontraram TSH>10 mU/L em 15 crianças (7,5%), das quais seis receberam tratamento com tiroxina por apresentarem dosagem de T4L subnormal (5,2-8,9 pmol/L, sendo valor normal de 9-26 pmol/L) e TSH muito elevado (36-132 mU/L) e uma criança por apresentar sinais clínicos de hipotireoidismo mesmo

com dosagem de T4L normal. As oito crianças com aumento moderado do TSH (7,3-12,7 mU/L) e T4L normal não foram tratadas, mas após um ano embora permanecessem com dosagem de T4L normal, quatro crianças apresentaram aumento dos níveis de TSH em relação ao ano anterior, necessitando de tratamento com tiroxina.

Em estudo de 48 crianças com SD e 123 controles, com idades entre um mês e 6 anos, evidenciou-se alta incidência de hipotireoidismo congênito (4,2%) e de hipotireoidismo compensado (45,8%) na SD. No grupo controle apenas 14% apresentaram níveis elevados de TSH, sendo as dosagens de T4L e TSH realizadas por técnica imunofluorimétrica) (JIMÉNEZ-LÓPES et al., 2001).

TÜYSÜZ & BEKER, em 2001, investigaram a função tireoidiana, por técnica de radioimunoensaio, em 320 crianças com SD entre 5 dias e 10 anos de idade e obtiveram 1,8% de hipotireoidismo congênito, 0,3% da amostra com hipotireoidismo adquirido e 25,3% com hipotireoidismo compensado, sendo 20,3 % com TSH entre 6 e 10µU/ml, e 5% com TSH entre 11 e 20µU/ml. As crianças com TSH maior que 11µU/ml foram tratadas com tiroxina em baixas doses. Os autores sugerem que os hormônios tireoidianos devam ser dosados anualmente em crianças com SD sem disfunção tireoidiana, e a cada 3 meses naquelas com hipotireoidismo compensado que não estejam recebendo tratamento.

Em 2002, OLIVEIRA et al., obtiveram 64,2% de hipotireoidismo compensado em estudo de 14 crianças com SD acompanhadas na unidade de endocrinologia pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, com idades que variou de um ano e dois meses a 6 anos e seis meses, sendo as dosagens de T4L realizadas

por radioimunoensaio e as dosagens de TSH por técnica imunorradiométrica. O crescimento das crianças com hipotireoidismo compensado manteve-se adequado ao padrão da Síndrome de Down. Segundo os autores, algumas crianças com hipotireoidismo compensado foram tratadas e não houve diferença clínica evidente no crescimento antes e após o tratamento.

Há unanimidade dos autores para que todas as crianças com SD e hipotireoidismo confirmado sejam tratadas com hormônio tireoidiano (MUSTACHI & ROZONE, 1990b; KARLSSON et al., 1998; SCHWARTZMAN, 1999).

A necessidade de tratamento para o hipotireoidismo compensado permanece polêmica e controversa na literatura. Alguns autores defendem o tratamento baseados em resultados de estudos longitudinais que observaram melhora na velocidade de crescimento após o tratamento (PUESCHEL et al., 1991; KARLSSON et al., 1998); enquanto que outros autores acham que o padrão hormonal do hipotireoidismo compensado seria autolimitado e não exerceria efeito sobre o crescimento dos pacientes com SD (CUTLER et al., 1986; SELIKOWITZ, 1993).

Há um consenso quanto a necessidade de avaliação da função tireoidiana, anualmente, em todos os pacientes com SD e eutireoidismo, e do acompanhamento da função tireoidiana e do crescimento, a cada 3 a 6 meses nos pacientes com SD e hipotireoidismo compensado (GUIMARÃES, 2002).

1.10 A IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO PERIÓDICO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA NA SÍNDROME DE DOWN

Alterações da função tireoidiana são comuns na SD, sendo o hipotireoidismo a alteração mais freqüente desde o nascimento até a idade adulta.

O diagnóstico do hipotireoidismo em pacientes com SD é dificultado pela sobreposição de achados clínicos semelhantes entre essas afecções, o que pode resultar em um diagnóstico clínico tardio, agravando a deficiência mental observada nestes pacientes.

Para garantir a qualidade de vida dos pacientes com SD, a literatura recomenda avaliações trimestrais, semestrais ou anuais da função tireoidiana, do crescimento e do desenvolvimento para o diagnóstico e tratamento das disfunções tireoidianas precocemente (MUSTACCHI & ROZONE, 1990c; SELIKOWITZ, 1993; SCHWARTZMAN, 1999; GUIMARÃES, 2002).

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência das disfunções tireoidianas e avaliar o crescimento físico de pacientes com SD, atendidos no Serviço de Aconselhamento Genético de um Centro terciário

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Nos pacientes com SD:

1. Avaliar a frequência das disfunções tireoidianas (hipotireoidismo adquirido, hipotireoidismo compensado e hipertireoidismo) e a evolução das alterações desta função ao longo do estudo
2. Avaliar a evolução das medidas antropométricas de peso e estatura
3. Comparar os percentis de peso e estatura, as velocidades de crescimento e os escores Z de E/I e P/I dos pacientes com e sem disfunção tireoidiana no final do estudo

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Após a aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, os pacientes com SD do Serviço de Aconselhamento Genético – UNESP – Botucatu (SAG) e seus responsáveis foram convidados a participarem desta pesquisa. Os objetivos e métodos do estudo foram explicados verbalmente pelos pesquisadores, sendo lido e entregue um impresso do termo de consentimento livre e esclarecido que foi assinado pelo responsável pelo paciente (Anexos 1 e 2).

Foram avaliados todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa e que foram atendidos e diagnosticados no SAG, como portadores da SD por exame genético-clínico (Anexo 3) e por exame citogenético convencional, no período de maio de 1996 a junho de 2000.

3.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios para participarem do estudo:

1. Diagnóstico clínico e citogenético de SD realizado pelo Serviço de Aconselhamento Genético - UNESP – Botucatu.

2. Concordarem em participar do estudo, com o consentimento de seus responsáveis.
3. Faixa etária de um mês a 18 anos.
4. Estarem realizando seguimento clínico ambulatorial no SAG e comparecerem em avaliações de peso e estatura em intervalo mínimo de três meses, tendo realizado no mínimo três avaliações.
5. Comparecerem na sala de coleta do Laboratório de Análises Clínicas do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu para realização de dosagens de T4L e TSH a cada seis meses.
6. Não estar recebendo terapia de reposição hormonal para disfunção tireoidiana durante o período do estudo.

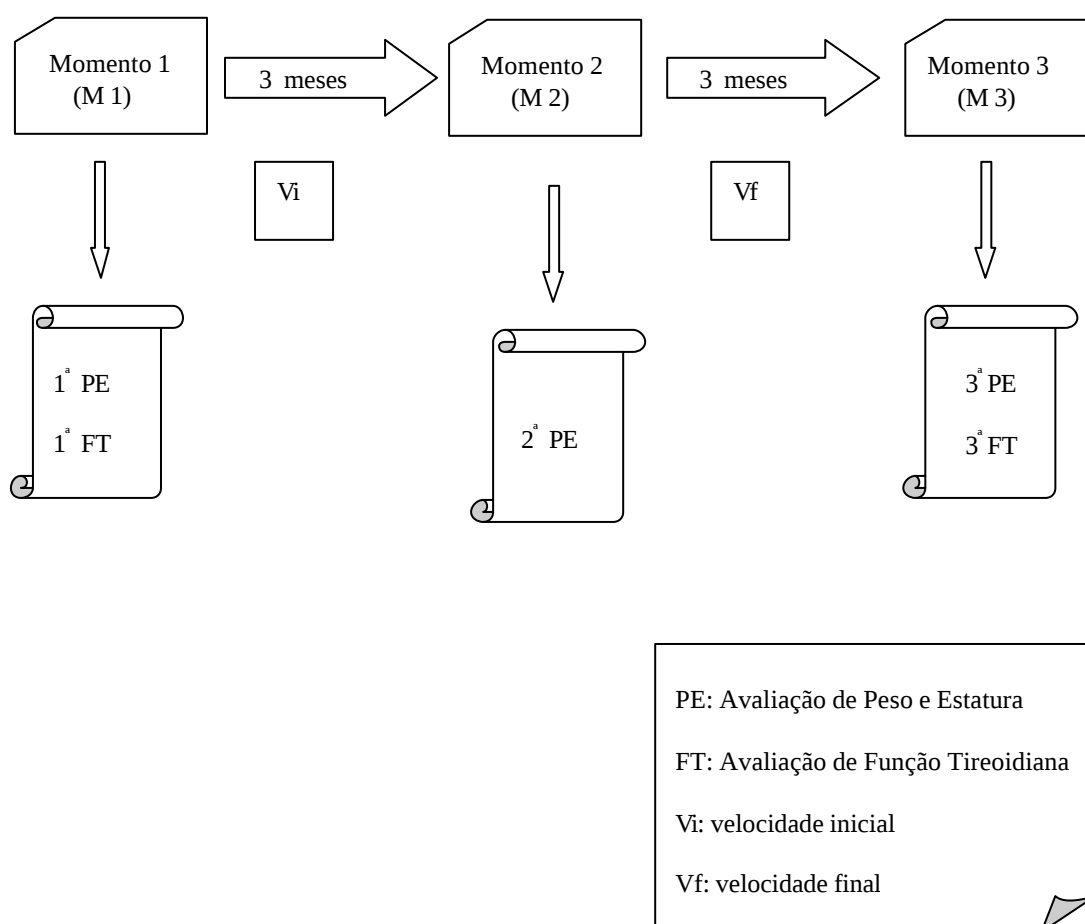
3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra os pacientes que:

1. Foram a óbito durante o período de estudo.
2. Não realizaram as três avaliações de peso e estatura, bem como as duas dosagens de T4L e TSH previstas no delineamento do estudo.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi proposto um estudo no qual os pacientes, após o exame genético-clínico e o resultado da análise citogenética confirmando o diagnóstico de SD, foram avaliados em três momentos para as medidas de peso e estatura com intervalo mínimo de três meses entre elas; e em dois momentos para a determinação da função tireoidiana (T4L e TSH) com intervalo mínimo de seis meses entre elas.



Algumas crianças não observaram esses intervalos e compareceram para avaliação antropométrica após os três meses esperados ou coleta de sangue após o intervalo de seis meses.

Para obtenção dos dados da amostra, os pacientes que foram atendidos entre maio de 1996 e março de 1999 foi realizada revisão de prontuários; sendo que os pacientes atendidos de abril de 1999 a junho de 2000 foram todos avaliados pela autora.

As crianças foram caracterizadas quanto ao sexo, a idade, ao resultado do exame citogenético e à presença de cardiopatia.

O diagnóstico de cardiopatia foi realizado pela Cardiologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP por consulta médica e exame de ecocardiograma (realizado no setor de diagnóstico por imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP).

Para a análise dos resultados, foram estabelecidos dois grupos de pacientes, caracterizados como normal (N) e disfunção (D), conforme o diagnóstico da função tireoidiana ao final do estudo:

- 1 Grupo normal: pacientes com diagnóstico de eutireoidismo no início e final do estudo; pacientes com hipotireoidismo compensado no início e que evoluíram para eutireoidismo no final do estudo.
- 2 Grupo disfunção: pacientes com diagnóstico de eutireoidismo, hipotireoidismo adquirido, hipotireoidismo compensado ou hipertireoidismo no início do estudo e

que ao final do estudo apresentavam-se com diagnóstico de hipotireoidismo adquirido, de hipotireoidismo compensado ou de hipertireoidismo.

3.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Para as dosagens de T4L e TSH foram coletadas amostras de sangue periférico (dois mililitros de sangue) na sala de coleta do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

As dosagens de T4L foram obtidas por técnica de quimioluminescência em aparelho *Immulite* (DPC®), com análise automatizada e sensibilidade de 0,15 ng/dl; ou no aparelho *Coat-a-Count* (DPC®) por técnica de radioimunoensaio com sensibilidade de 0,01 ng/dl, conforme rotina do Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de Botucatu..

As determinações de TSH foram realizadas em aparelho *Immulite* de terceira geração (DPC®) por técnica de quimioluminescência e sensibilidade de 0,002μIU/ml; ou no aparelho *Coat-a-Count* (DPC®) por técnica imunorradiométrica e sensibilidade de aproximadamente 0,03μIU/ml, conforme a rotina do Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Os pacientes foram classificados, quanto a função tireoidiana, como portadores de hipotireoidismo adquirido, hipotireoidismo compensado, hipertireoidismo e

eutireoidismo, segundo os critérios de FISHER (1990) e De GROOT & HENNEMANN (2002), desta forma excluiu-se o valor absoluto da dosagem laboratorial.

Critérios diagnósticos segundo FISHER (1990) e De GROOT & HENNEMANN (2002):

- Hipotireoidismo adquirido: dosagem de T4L diminuída e TSH elevada (hipotireoidismo primário); dosagem de T4L diminuída e TSH normal (hipotireoidismo secundário ou terciário)
- Hipotireoidismo compensado: dosagem de T4L normal e TSH aumentada
- Hipertireoidismo: nível de T4L elevado com TSH diminuído
- Eutireoidismo: dosagem de T4L e TSH normais

Conforme a maioria dos estudos sobre função tireoidiana e Síndrome de Down, utilizou-se como valores normais de referência para as dosagens de T4L e TSH, os valores determinados pelo laboratório que realiza os exames (LOUDON et al., 1985; PUESCHEL et al., 1985; SHARAV et al., 1988; FRIEDMAN et al., 1989; POZZAN et al., 1990; SHARAV, et al., 1991; SELIKOWITZ, 1993; RUBELLO et al., 1995; BHOWMICK, 1997; KARLSSON et al., 1998; NOBLE et al., 2000; JIMÉNEZ-LÓPES et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2002).

O Laboratório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu determinou como valores de referência: T4L por técnica de quimioluminescência valores de referência normal de 0,8 a 1,9 ng/dl, T4L por técnica de radioimunoensaio com valores de referência de 0,8 a 2,0 ng/dl, TSH por técnica de

quimioluminescência com valores de normalidade entre 0,4 a 4,0 $\mu\text{IU/ml}$ e TSH por técnica imunorradiométrica com valores de normalidade de 0,3 a 5,0 $\mu\text{IU/ml}$.

Todos os pacientes com disfunção tireoidiana foram encaminhados ao ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, para acompanhamento especializado.

3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medidas de peso e estatura foram realizadas por três observadores médicos rigorosamente treinados, segundo padrões clássicos definidos pela literatura (ROSENFELD, 1992; OMS, 1995; LONGUI, 1998; STEPHEN & GÜNGÖR, 2002).

O peso foi aferido em quilogramas (kg) em balança Filizola, modelo pediátrico, com precisão de 10g e carga máxima de 16kg. Para crianças acima deste peso, utilizou-se balança Filizola, com precisão de 100g e carga máxima de 150kg.

A estatura foi avaliada em centímetros (cm) em antropômetro de madeira, com anteparo fixo na cabeça e outro móvel até os pés da criança, com divisões de 0,5 cm, na posição deitada e com um metro de medida máxima. Para crianças que já haviam adquirido a posição ortostática utilizou-se antropômetro de madeira apoiado no chão, com auxílio de anteparo móvel na cabeça, com divisões de 0,5 cm, na posição ortostática (em pé e com os calcanhares unidos) e com 1,70 m de medida máxima.

Nos três momentos do estudo os dados de peso e estatura foram analisados em função de:

- ▶ percentis de curvas de crescimento específicas para pacientes com SD, segundo sexo e idade, estabelecidas por CRONK, et al. (1988) (Anexos 4 a 7).
- ▶ velocidade de crescimento para crianças com SD adaptada dos resultados dos estudos de TANNER & DAVIES, 1985 e de CRONK et al., 1988 (Anexo 8).
- ▶ escore Z de peso para idade (P/I) e estatura para idade (E/I) de acordo com a OMS (1983).

A velocidade de crescimento foi calculada, conforme proposto por PLOTNICK (1990) e CATTANI (2002), em centímetros por mês (cm/mês) e subdividida em velocidade inicial (V_i) (usando-se a primeira e a segunda medidas de estatura, e o intervalo de tempo entre elas) e velocidade final (V_f) (usando-se a segunda e terceira medidas de estatura e o intervalo de tempo entre elas).

Os valores de escore Z de E/I e P/I, conforme descritos anteriormente, foram calculados pelo programa para computador “Anthropometric Statistical Package Interactive Data Entry Program” a partir dos dados de peso, estatura e idade dos pacientes da amostra. Este programa de computador baseia-se no desvio-padrão das curvas de crescimento populacional de referência do National Center for Health Statistics (NCHS) do Center of Disease Control (CDC).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo dos percentis de peso e estatura foi realizado por análise descritiva.

Para analisar a existência de associação entre as velocidades inicial e final nos 2 grupos (normal e disfunção) utilizou-se o teste de Qui-quadrado (CURI, 1998).

Para comparação entre duas proporções (velocidades inicial e final) com amostras dependentes nos grupos normal e disfunção foi usado o teste de McNemar (CURI, 1998).

Para a análise da diferença entre as velocidades de crescimento inicial e final utilizou-se o teste de Wilcoxon. No grupo disfunção o teste de Wilcoxon foi unilateral com nível de significância para $p < 0,025$ e no grupo normal o teste de Wilcoxon foi bilateral não sendo calculado o “p” (SIEGEL, 1981).

Foi utilizado o teste Wald-Wolfowitz para comparação do escore Z de E/I e P/I entre os grupos normal e disfunção em termos de tendência central e dispersão (SIEGEL, 1981).

O estudo de comparação dos três momentos avaliados dos escores Z de E/I e P/I dentro de cada grupo (normal e disfunção) foi realizado pelo teste de Friedman (SIEGEL, 1981; LEVIN, 1987).

Em todos os testes estatísticos utilizou-se como significância estatística quando $p < 0,05$, com exceção para o teste de Wilcoxon (como descrito acima).

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram atendidos 60 pacientes com Síndrome de Down no Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu (SAG) no período de maio de 1996 a junho de 2000, e que concordaram em participar deste estudo.

Durante este período, 17 pacientes foram excluídos do estudo, 14 pacientes porque não compareceram em pelo menos uma das três avaliações de peso e estatura ou em uma das coletas para dosagem de T4L e TSH; um paciente evoluiu para o óbito devido à cardiopatia congênita e broncopneumonia e; dois pacientes usavam L-tiroxina sódica (puran T-4®) para tratamento de hipotireoidismo congênito (um paciente) ou adquirido (um paciente).

Deste modo, a amostra estudada foi de 43 pacientes, sendo 20 pacientes do sexo masculino (46,5%) e 23 pacientes do sexo feminino (53,5%).

A idade dos pacientes no início do estudo variou de um mês a 11 anos e quatro meses, e ao final, de nove meses a 11 anos e seis meses, sendo o tempo médio de seguimento dos pacientes entre o início e o final do estudo de 16 meses.

Na tabela 1, observamos o número de pacientes em cada faixa etária no início e no final do estudo.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes, conforme a faixa etária, no início (M1) e no final do estudo (M3).

Idade (meses)	M1		M3	
	n°	%	n°	%
1-36	31	72,0	24	55,8
37-120	10	23,3	16	37,2
121-216	2	4,7	3	7,0
Total	43	100	43	100

M1: primeiro momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo, n: número de pacientes, %: porcentagem.

A análise citogenética revelou que 98% dos pacientes eram portadores de trissomia livre do cromossomo 21 (41 pacientes), um paciente portador de translocação cromossômica 21/21 e um paciente com translocação cromossômica 13/21.

Ao nascimento, a maioria dos pacientes tinham mães com mais de 34 anos de idade (60% da amostra).

Do total da amostra, 10 pacientes eram portadores de cardiopatias congênitas não cianogênicas (23,3%), sem uso de cardiotônicos e sem episódios de descompensação cardíaca durante o estudo.

Quanto ao tipo de cardiopatia, quatro pacientes apresentavam comunicação interatrial (CIA), dois tinham comunicação interventricular (CIV), um paciente portador de CIA e CIV, outro com PCA e defeito total do canal atrioventricular,

um paciente com persistência de canal arterial (PCA) isolada e um paciente com miocardiopatia dilatada leve.

4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

No primeiro momento do estudo, foram identificados 10 pacientes com função tireoidiana normal (23,3%), três pacientes com hipotireoidismo adquirido (7%), 29 pacientes com hipotireoidismo compensado (67,4%) e um paciente com hipertireoidismo (2,3%); totalizando 76,7% dos pacientes com disfunção tireoidiana.

No terceiro momento do estudo, 16 pacientes apresentavam função tireoidiana normal (37,2%), três pacientes mostravam-se com hipotireoidismo adquirido (7%), 23 pacientes com hipotireoidismo compensado (53,5%) e um paciente tinha hipertireoidismo (2,3%); totalizando 62,8% dos pacientes com disfunção tireoidiana.

Dos 10 pacientes com diagnóstico inicial de função tireoidiana normal, cinco permaneceram com esse diagnóstico e os outros cinco evoluíram para hipotireoidismo compensado no terceiro momento do estudo.

Todos os três pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo adquirido, no primeiro momento do estudo, permaneceram com o mesmo diagnóstico no terceiro momento do estudo.

Dos 29 pacientes que iniciaram o estudo com hipotireoidismo compensado, 18 permaneceram com esse diagnóstico (62%) e 11 evoluíram para eutireoidismo (38%).

O paciente que tinha hipertireoidismo no primeiro momento do estudo permaneceu com o mesmo diagnóstico no final do estudo.

Na tabela 2, observamos a evolução dos pacientes, conforme a função tireoidiana, nos dois momentos (início e fim) do estudo.

Tabela 2 - Número e porcentagem de pacientes, conforme função tireoidiana, no primeiro e terceiro momentos do estudo.

Função tireoidiana	M1		M3	
	n	%	n	%
HA	3	7,0	3	7,0
HC	29	67,4	23	53,5
Hiper	1	2,3	1	2,3
Normal	10	23,3	16	37,2
Total	43	100	43	100

HA: hipotireoidismo adquirido, HC: hipotireoidismo compensado, Hiper: hipertireoidismo, n: número de pacientes, %: porcentagem

O número de pacientes do sexo feminino e masculino, com e sem disfunção tireoidiana, foi o mesmo nos diferentes momentos do estudo.

As idades mínima e máxima dos pacientes no primeiro e terceiro momento do estudo, conforme a função tireoidiana, estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 – Idade mínima e máxima dos pacientes, conforme a função tireoidiana, no primeiro e terceiro momentos do estudo.

Função tireoidiana	Idade (meses)			
	M1		M3	
	Min.	Máx	Min.	Máx
HA	1	121	9	127
HC	1	120	14	138
Hiper	6	-	16	-
Normal	3	136	10	144

HA: hipotireoidismo adquirido, HC: hipotireoidismo compensado, Hiper: hipertireoidismo, Mín: idade mínima, Máx: idade máxima, M1: primeiro momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

4.3.1 Análise dos percentis de estatura e peso

Os dados de peso e estatura para cada paciente, nos diferentes momentos do estudo, podem ser observados no Anexo 11.

A tabela 4 mostra que apenas dois pacientes (4,7% da amostra), ambos lactentes, ou seja, com menos que dois anos de idade, apresentaram estatura abaixo do

percentil 5 durante o estudo, sendo que um deles tinha cardiopatia e manteve-se em percentil < 5 nos três momentos de estudo, e o outro (sem cardiopatia) evoluiu com diminuição para esse percentil no terceiro momento.

Tabela 4 - Evolução dos dois pacientes com estatura abaixo do percentil 5 durante o estudo.

n	Diagnóstico		Percentil			Cardiopatia	Idade (meses)	
	Inicial	Final	M1	M2	M3		Inicial	Final
16	HC	HC	5-25	5-25	<5	Não	7	21
24	HA	HA	<5	<5	<5	Sim	1	9

n: número do paciente, HC: hipotireoidismo compensado, HA: hipotireoidismo adquirido, M1: primeiro momento do estudo, M2: segundo momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

A tabela 5 apresenta a idade e a função tireoidiana inicial e final, bem como a evolução dos percentis de estatura dos cinco pacientes que apresentaram percentil >95 durante o estudo, o que correspondeu a 11,6% da amostra. Observa-se também nesta tabela que apenas um destes pacientes apresentava cardiopatia; e quanto a função tireoidiana, a maioria evoluiu para hipotireoidismo compensado.

Tabela 5 - Evolução dos cinco pacientes com estatura acima do percentil 95 durante o estudo.

n	Diagnóstico		Percentil			Cardiopatía	Idade (meses)	
	Inicial	Final	M1	M2	M3		Inicial	Final
4	N	N	>95	50-75	50-75	Sim	1	29
6	HC	HC	75-95	75-95	>95	Não	30	55
9	HC	HC	>95	50-75	50-75	Não	14	30
28	N	HC	>95	75-95	75-95	Não	3	18
31	N	HC	75-95	>95	>95	Não	32	49

n: número do paciente, HC: hipotireoidismo compensado, N: função tireoidiana normal, M1: primeiro momento do estudo, M2: segundo momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

O estudo dos percentis de peso mostrou que:

Cinco pacientes (11,6%), todos lactentes e quatro deles com cardiopatía, apresentaram peso abaixo do percentil 5 durante o estudo (tabela 6). Destaca-se nesta tabela, que quatro pacientes encontravam-se no percentil < 5 no início e três deles já haviam alcançado um canal de normalidade no final do estudo. Quanto a função tireoidiana, o diagnóstico mais freqüente tanto no início como no final do estudo, foi hipotireoidismo compensado

Tabela 6 - Evolução dos cinco pacientes com peso abaixo do percentil 5 durante o estudo.

n	Diagnóstico		Percentil			Cardiopatía	Idade (meses)	
	Inicial	Final	M1	M2	M3		Inicial	Final
3	N	N	<5	50-75	25-50	Sim	1	10
12	HC	HC	<5	5-25	25-50	Não	3	15
20	HC	HC	<5	<5	<5	Sim	10	29
21	HC	HC	25-50	5	<5	Sim	2	14
22	HC	HC	<5	5-25	25-50	Sim	1	16

n: número do paciente, HC: hipotireoidismo compensado, N: função tireoidiana normal, M1: primeiro momento do estudo, M2: segundo momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

Evolução ponderal acima do percentil 95 ocorreu em oito pacientes durante o estudo, correspondendo a 18,6% da amostra (tabela 7). Destaca-se nesta tabela, que a maioria dos pacientes evoluiu para percentil > 95 no final do estudo (M3) e também que sete dos oito pacientes não tinham cardiopatía. A função tireoidiana foi normal ou hipotireoidismo compensado.

Tabela 7 - Evolução dos oito pacientes com peso acima do percentil 95 durante o estudo.

n	Diagnóstico		Percentil			Cardiopatía	Idade (meses)	
	Inicial	Final	M1	M2	M3		Inicial	Final
10	HC	HC	>95	75-95	75-95	Não	16	29
11	HC	HC	75-95	>95	>95	Não	5	16
28	N	HC	>95	>95	>95	Não	3	18
29	N	HC	>95	50-75	50-75	Não	2	34
31	N	HC	75-95	75-95	>95	Não	32	49
34	HC	N	5	50-75	>95	Sim	5	35
38	HC	N	75-95	>95	>95	Não	3	24
42	HC	N	25	25	>95	Não	20	37

n: número do paciente, HC: hipotireoidismo compensado, N: função tireoidiana normal, M1: primeiro momento do estudo, M2: segundo momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

Quando separamos os pacientes não cardiopatas (n = 33) dos cardiopatas (n = 10), observamos que:

- ▶ dos 33 pacientes não cardiopatas, apenas um paciente apresentou estatura abaixo do percentil 5 (3%), outro paciente teve peso abaixo do percentil 5 (3%).
- ▶ dos 10 pacientes cardiopatas, um paciente apresentou estatura abaixo do percentil 5 em todos os momentos do estudo (10%); e quanto ao peso: quatro pacientes apresentaram-se abaixo do percentil 5 ao longo do estudo (40%).

Dos 10 pacientes com cardiopatia, apenas o paciente número 22 realizou cirurgia cardíaca durante o estudo: correção de persistência de canal arterial aos seis meses de idade (dois meses antes de M2).

Quanto a função tireoidiana, 27 pacientes da amostra em estudo apresentaram disfunção e na sua evolução antropométrica merece ser destacado que:

- ▶ sete pacientes (26%) apresentaram mudança para um canal de crescimento abaixo daquele em que iniciaram o estudo, mas apenas o paciente número 16 atingiu o percentil de estatura abaixo de 5 no terceiro momento do estudo, e foi classificado como hipotireoideo compensado nas duas avaliações laboratoriais do estudo, conforme mostra a Tabela 8.
- ▶ nas avaliações de peso, oito pacientes (29,6%) apresentaram mudança para um percentil inferior ao que foi observado no início do estudo, mas apenas um paciente evoluiu para percentil de peso inferior a 5 no terceiro momento do estudo (Tabela 9).

Tabela 8 – Pacientes com disfunção tireoidiana que evoluíram com diminuição de percentil de estatura durante o estudo.

n	Diagnóstico		Percentil			Cardiopatia	Idade (meses)	
	Inicial	Final	M1	M2	M3		Inicial	Final
16	HC	HC	5-25	5-25	<5	Não	7	21
19	HC	HC	50	25-50	25	Sim	37	54
20	HC	HC	25-50	5-25	5-25	Sim	10	29
21	HC	HC	50	5-25	5-25	Sim	2	14
25	HA	HA	50-75	25-50	25-50	Não	69	84
26	Hiper	Hiper	75-95	75	50-75	Não	6	16
32	N	HC	75-95	25-50	25-50	Não	2	21

n: número do paciente, HC: hipotireoidismo compensado, HA: hipotireoidismo adquirido, Hiper: hipertireoidismo, N: função tireoidiana normal, M1: primeiro momento do estudo, M2: segundo momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

Tabela 9 - Pacientes com disfunção tireoidiana que evoluíram com diminuição do percentil de peso durante o estudo.

n	Diagnóstico		Percentil			Cardiopatía	Idade (meses)	
	Inicial	final	M1	M2	M3		Inicial	final
9	HC	HC	75-95	25-50	25-50	Não	2	19
10	HC	HC	>95	75-95	75	Não	16	29
15	HC	HC	50-75	25-50	25-50	Não	46	57
21	HC	HC	25-50	5	<5	Sim	2	14
23	HC	HC	25-50	5-25	5-25	Sim	8	20
26	Hiper	Hiper	75-95	25	5-25	Não	6	16
29	N	HC	>95	50-75	50-75	Não	2	34
32	N	HC	75-95	25-50	25-50	Não	2	21

n: número do paciente, HC: hipotireoidismo compensado, N: função tireoidiana normal, Hiper: hipertireoidismo, M1: primeiro momento do estudo, M2: segundo momento do estudo, M3: terceiro momento do estudo.

Na evolução pondero-estatural dos 16 pacientes com SD e função tireoidiana normal observou-se que:

- ▶ em paciente (6,3%) apresentou diminuição de percentil de estatura durante o estudo: inicialmente no percentil 25, situou-se entre os percentis 5-25 nos dois momentos subseqüentes (paciente número 3).

- ▶ em relação ao peso, dois pacientes apresentaram diminuição para percentil inferior ao observado no início do estudo: o paciente número 1 estava entre os percentis 25-50 no primeiro e segundo momentos do estudo, e evoluiu para o percentil 25 no terceiro momento do estudo; e o paciente número 41 estava entre os percentis 75-95 no primeiro momento do estudo, passou para percentil 50-75 no segundo momento e situou-se entre os percentis 25-50 no final do estudo.

4.3.2 *Análise da velocidade de crescimento*

No Anexo 11, encontram-se os dados individuais das velocidades de crescimento inicial e final dos pacientes da amostra.

Os resultados das médias e desvios-padrão das velocidades de crescimento inicial e final estão apresentados nas tabelas 10 e 11 separados por sexo e idade, nos dois grupos, conforme a função tireoidiana: normal e disfunção.

Para o sexo masculino, com função tireoidiana normal (grupo normal), a média da velocidade de crescimento final foi menor que a velocidade padrão na faixa etária de um até 144 meses enquanto que para o grupo disfunção isto ocorreu entre 37 a 144 meses.

Tabela 10 - Média e desvio padrão das velocidades de crescimento (inicial e final) dos pacientes do sexo masculino, nos grupos normal e disfunção tireoidiana, e velocidade padrão para pacientes com SD.

Função tireoidiana Grupos	Idade (meses)	Vi		Vf		Vp
		Média	DP	Média	DP	
Normal	1-36	1,15	0,55	0,79	0,18	0,84
	31-144	0,60	0,28	0,42	0,29	0,55
	145-216	0,33	Np	0,40	Np	0,19
Disfunção	1-36	1,26	0,68	0,97	0,56	0,84
	37-144	0,60	0,66	0,50	0,12	0,55
	145-216	Np	Np	Np	Np	0,19

Vi: velocidade inicial, Vf: velocidade final, Vp: velocidade padrão para pacientes com SD (Anexo 8), DP: desvio padrão, Np: nenhum paciente nesta faixa etária.

Para as crianças do sexo feminino com função da tireóide normal, a média da velocidade de crescimento final foi menor que a velocidade padrão da SD na faixa etária de um a 36 meses; e no grupo com disfunção tireoidiana isto ocorreu desde um até 120 meses.

Tabela 11 - Média e desvio padrão das velocidades de crescimento (inicial e final) dos pacientes do sexo feminino, nos grupos normal e disfunção tireoidiana, e velocidade padrão para pacientes com SD.

Função tireoidiana Grupos	Idade	Vi		Vf		Vp
	(meses)	Média	DP	Média	DP	
Normal	1-36	1,23	0,64	0,65	0,23	0,86
	37-120	Np	Np	0,94	0,52	0,5
	121-216	0,44	Np	0,75	Np	0,22
Disfunção	1-36	0,90	0,30	0,68	0,24	0,86
	37-120	0,83	0,60	0,49	0,27	0,5
	121-216	0,38	0,41	0,49	0,20	0,22

Vi: velocidade inicial, Vf: velocidade final, Vp: velocidade padrão para pacientes com SD (Anexo 8), DP: desvio padrão, Np: nenhum paciente nesta faixa etária

As tabelas 12 e 13 mostram que:

- ▶ quanto a velocidade de crescimento inicial, do grupo com função da tireóide normal: quatro pacientes estavam abaixo do padrão para pacientes com SD (25%) e 12 pacientes apresentavam velocidade maior ou igual ao padrão (75%), enquanto que no grupo com disfunção esses números foram 12 (44%) e 15 (55%) respectivamente, sem diferença estatística nestas distribuições entre os dois grupos ($p = 0,343$).

- ▶ para a velocidade de crescimento final, metade dos pacientes com função tireoidiana normal apresentaram valores abaixo do padrão para pacientes com SD e metade apresentavam velocidade de crescimento acima ou igual a este padrão; e no grupo disfunção isso ocorreu em 52% e 48% dos pacientes respectivamente, não havendo diferença significativa destas distribuições entre os grupos normal e disfunção ($p=0,843$).
- ▶ 12 pacientes do grupo disfunção (44%) apresentaram velocidade de crescimento menor que a velocidade padrão para pacientes com SD no início do estudo, sendo que este número aumentou para 14 pacientes (52%) ao final do estudo, sem diferença significativa entre os dois momentos do estudo pelo teste de McNemar ($p=0,606$).
- ▶ o número de pacientes com velocidade de crescimento inferior ao padrão aumentou durante o estudo no grupo função tireoidiana normal, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa pelo teste de McNemar ($p=0,343$).

Tabela 12 - Número e porcentagem de pacientes com velocidade de crescimento inicial abaixo, acima ou igual à velocidade de crescimento padrão de pacientes com SD, nos grupos normal e disfunção tireoidiana.

Grupos	Velocidade inicial		Total
	Abaixo	Maior ou igual	
Normal	4 (25%)	12 (75%)	16
Disfunção	12 (44%)	15 (55%)	27
Total	16	27	43

Tabela 13 - Número e porcentagem de pacientes com velocidade de crescimento final abaixo, acima ou igual à velocidade de crescimento padrão para pacientes com SD, nos grupos normal e disfunção tireoidiana.

Grupos	Velocidade final		Total
	Abaixo	Maior ou igual	
Normal	8 (50%)	8 (50%)	16
Disfunção	14 (52%)	13 (48%)	27
Total	22	21	43

A análise da diferença entre as velocidades de crescimento inicial e final, pelo teste de Wilcoxon, não mostrou diferença significativa tanto para os pacientes do grupo disfunção tireoidiana como para os pacientes com função da tireoidiana normal ($p=0,0314$).

4.3.3 Análise do escore Z

Os valores de escores Z de E/I e P/I, nos diferentes momentos do estudo, para cada paciente encontram-se no Anexo 12.

O número de pacientes em cada intervalo do escore Z de E/I e P/I, para os grupos normal e disfunção, nos diferentes momentos do estudo, estão apresentados nas figuras 1 a 6.

Para o grupo disfunção, 44% dos pacientes apresentaram escores Z E/I abaixo de -2 no primeiro momento do estudo, 67% dos pacientes no segundo momento, e 63% dos pacientes no terceiro momento.

Para o grupo normal, 43,8% dos pacientes apresentaram escores Z E/I abaixo de -2 no primeiro momento do estudo, 68% dos pacientes no segundo momento e 38% dos pacientes no terceiro momento.

Em relação aos escores Z P/I, apresentaram escores entre -2 e $+2$ no grupo disfunção, 74% dos pacientes no primeiro momento do estudo, 44% dos pacientes no segundo momento e 52% dos pacientes no terceiro momento do grupo disfunção. No

grupo normal, 63% dos pacientes apresentaram escores Z P/I entre -2 e $+2$ no primeiro momento do estudo e 75% dos pacientes no segundo e terceiro momentos.

Apenas um paciente do grupo normal apresentou escore Z E/I acima do escore $+2$ no primeiro momento do estudo.

Nenhum paciente apresentou escore Z P/I acima do escore $+2$.

Figura 1 – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção conforme o escore Z E/I no primeiro momento do estudo.

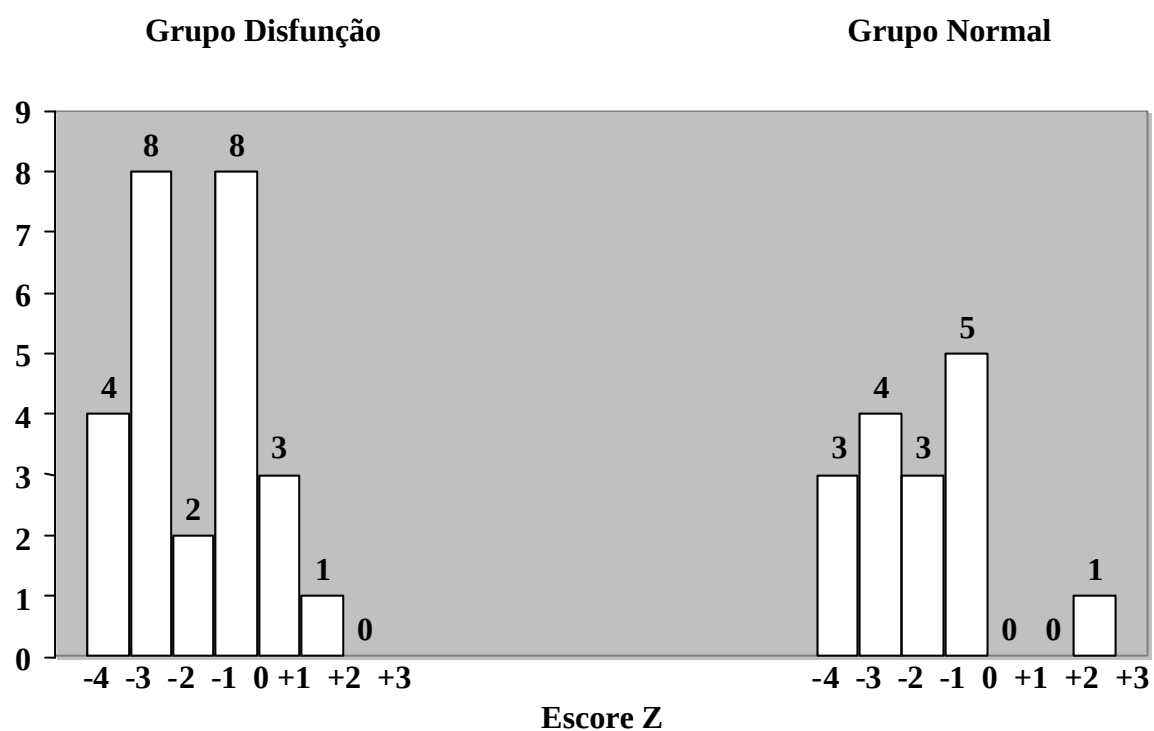


Figura 2 – Distribuição dos pacientes dos grupos Normal e Disfunção conforme o escore Z E/I no segundo momento do estudo.

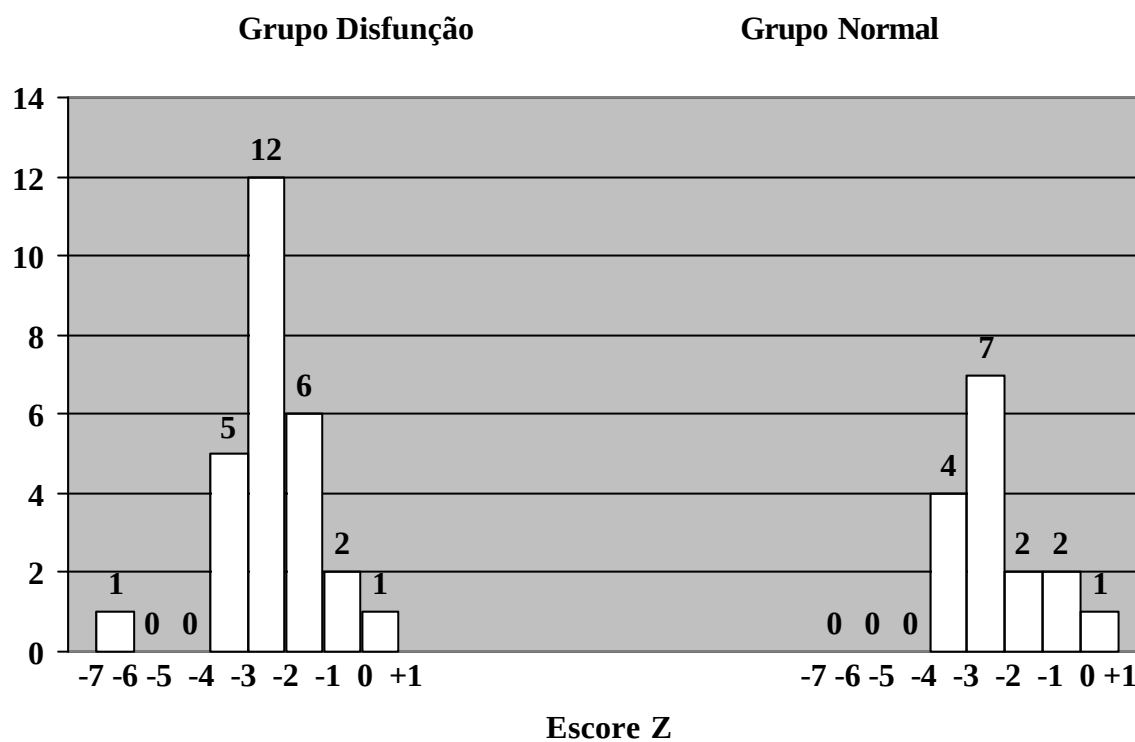


Figura 3 – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção conforme o escore Z E/I no terceiro momento do estudo.

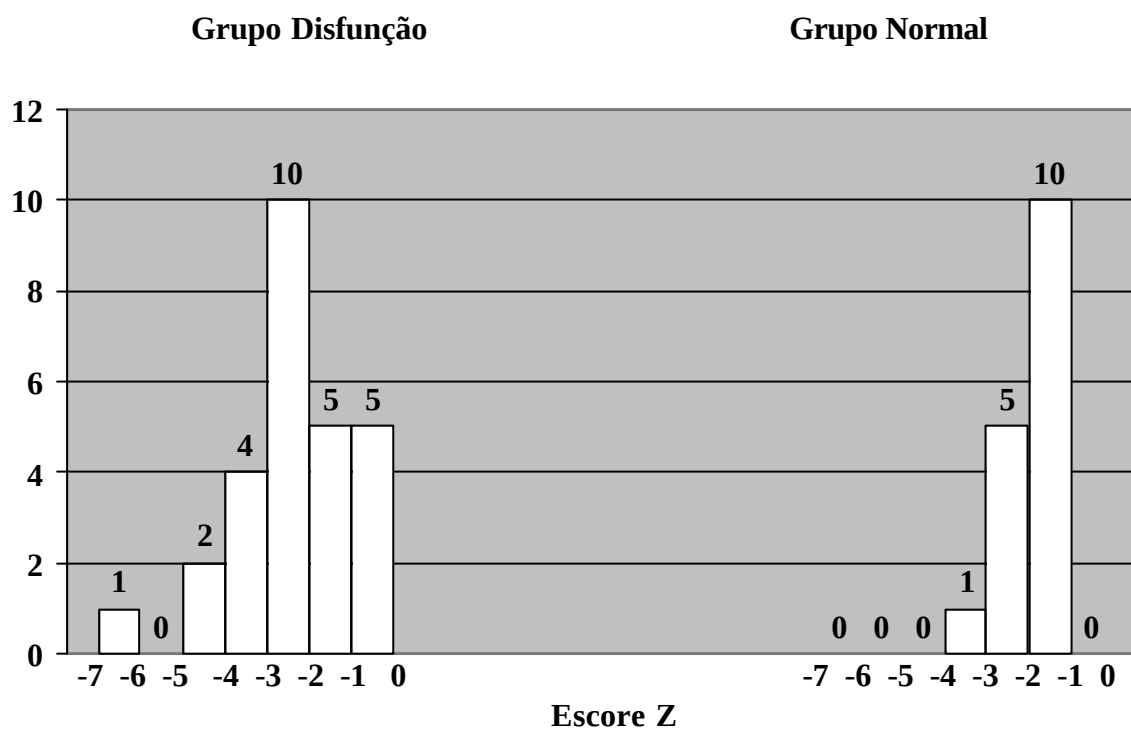


Figura 4 – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção conforme o escore Z P/I no primeiro momento do estudo.

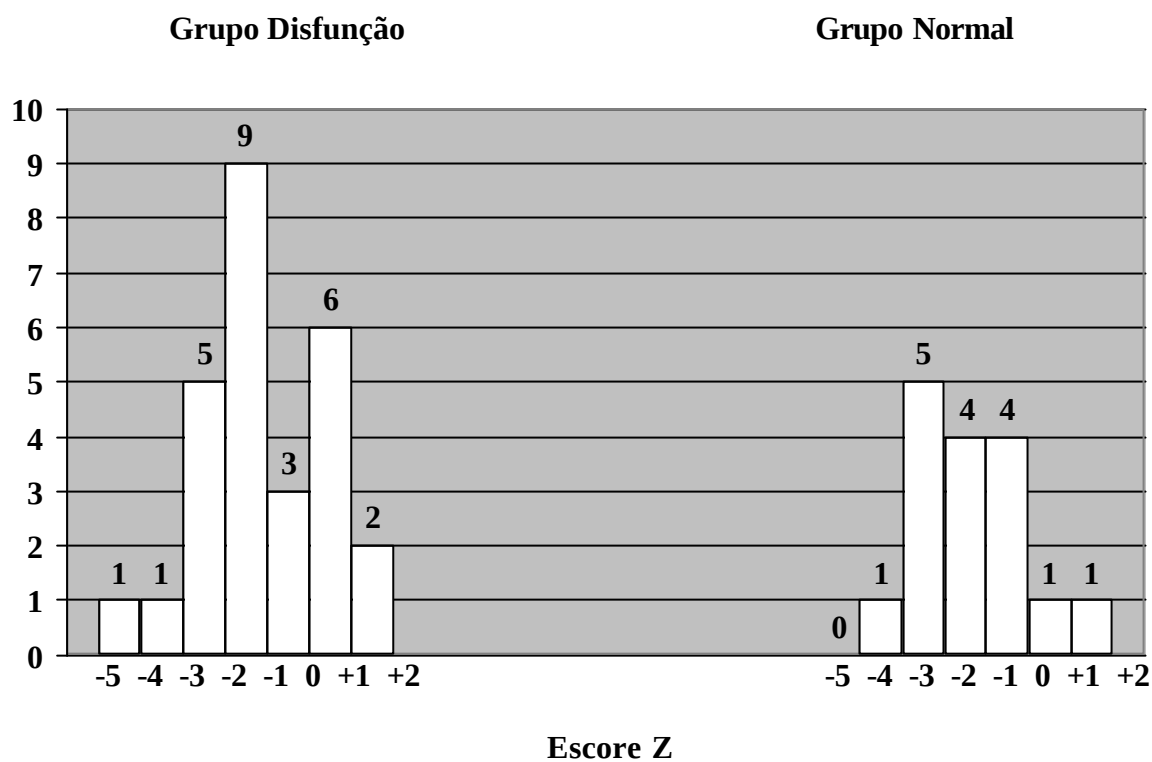


Figura 5 – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção conforme o escore Z P/I no segundo momento do estudo.

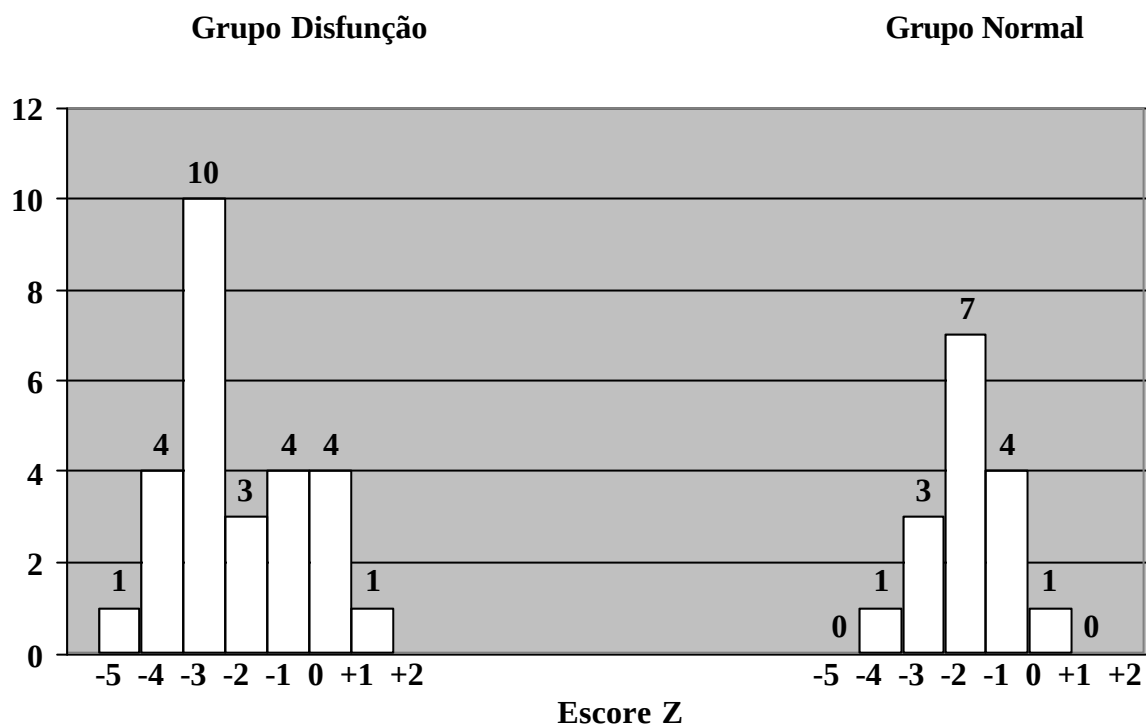
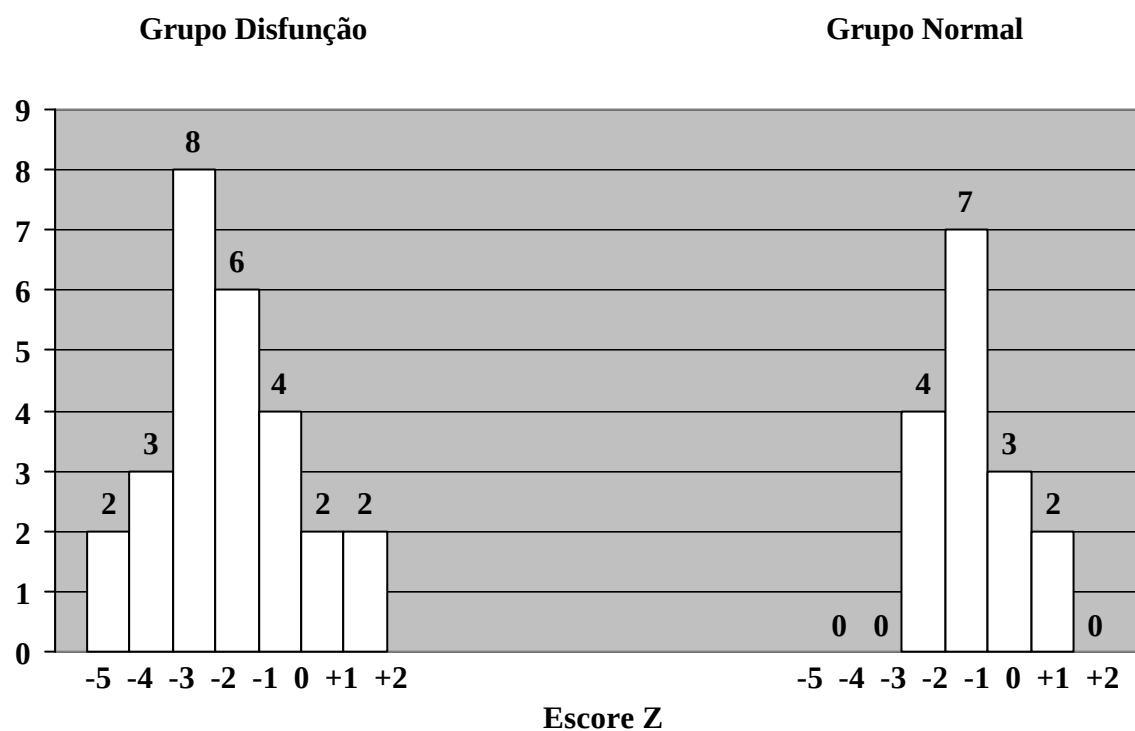


Figura 6 – Distribuição dos pacientes dos grupos normal e disfunção conforme o escore Z P/I no terceiro momento do estudo.



Os dados referentes aos escores Z de E/I e P/I, nos três momentos do estudo, estão apresentados em forma de mediana e amplitude interquartílica nas figuras 7 e 8.

Figura 7 - Medianas e amplitudes interquartílicas do escore Z E/I nos 3 momentos do estudo para o grupo disfunção e normal.

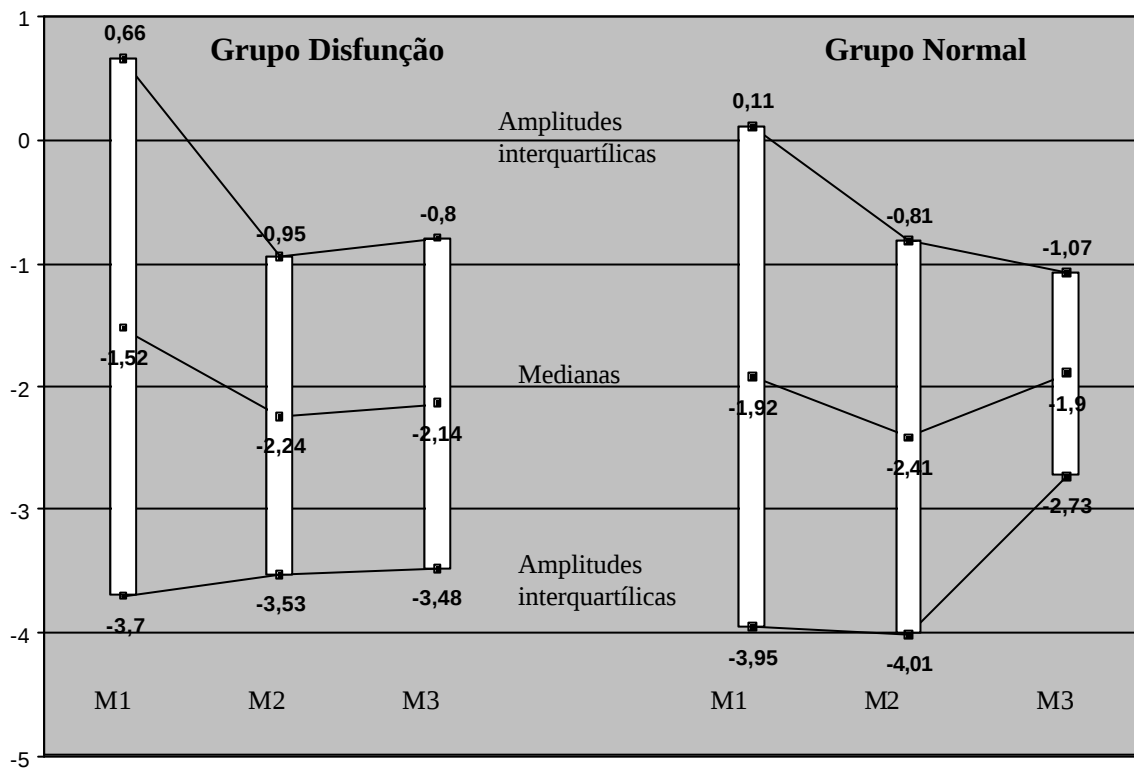
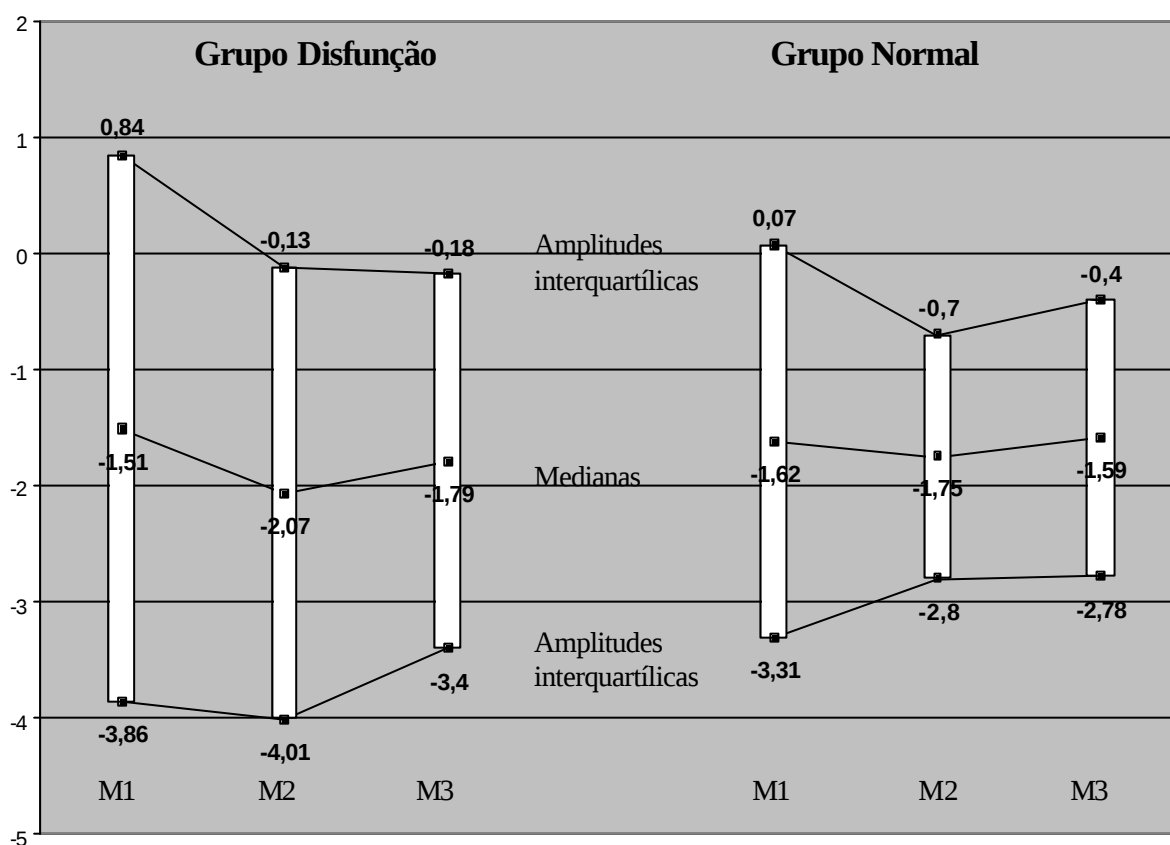


Figura 8 - Medianas e amplitudes interquartílicas do escore Z P/I nos 3 momentos do estudo para o grupo disfunção e normal.



A comparação dos escores Z, nos três momentos do estudo, em cada grupo separadamente (normal e disfunção) mostrou, pelo teste de Friedman, que houve diferença significativa no escore Z de E/I entre os três momentos do estudo apenas no grupo disfunção ($p=0,0248$).

Houve diferença entre os grupos normal e disfunção quanto à distribuição do escore Z E/I no segundo momento do estudo; nos demais casos as distribuições dos dois grupos estão completamente mescladas, não sendo possível distinguí-las (Tabela 14).

Tabela 14 - Valores estatísticos calculados com a aplicação do teste de Wald-Wolfowitz nos 3 momentos do estudo.

Valores estatísticos			
Escore Z	M1	M2	M3
E/I	1,20	2,14	-0,14
P/I	0,47	0,53	0,53
P/EI	0,79	-0,14	-0,14

Valor estatístico significativo quando $>1,96$.

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os pacientes com Síndrome de Down deste estudo não mostraram distribuição preferencial quanto ao sexo, o que está de acordo com os dados da literatura referentes ao atendimento ambulatorial de genética clínica (BOY et al., 1995).

Conforme descrito por MIKKELSEN et al. (1990), a maior taxa de mortalidade para pacientes com SD ocorre durante o primeiro ano de vida, sendo que 10,4% dos pacientes morrem entre 28 dias de vida e um ano de idade. No estudo de MASTROIACOVO et al. (1992), a expectativa de sobrevida nos primeiros 5 anos foi boa, a maior taxa de mortalidade ocorreu no primeiro mês de vida (7,9%), sendo que a sobrevida foi de 80% no primeiro ano, de 78% no segundo ano, e, 76% aos cinco anos. Entretanto quando a criança com SD apresenta cardiopatia congênita a expectativa de sobrevida é menor (BAIRD & SADOVNICK, 1988; MIKKELSEN et al., 1990; MASTROIACOVO et al., 1992; LEONARD et al., 2000).

A maior parte da amostra desta pesquisa (72%) apresentou menos de três anos de idade no início do estudo, o que traduz uma realidade desejável representada pela procura precoce de um serviço de genética especializado para diagnóstico e aconselhamento.

Os estudos da literatura mostram que a trissomia livre do cromossomo 21 é encontrada em 95% dos cariótipos de pacientes com SD (THOMPSON et al., 1993).

A frequência de trissomia livre do cromossomo 21 é maior conforme aumenta a idade materna, ocorrendo em até 97% dos pacientes com SD quando suas mães apresentam idades entre 34 e 44 anos (HOOK, 1982 apud BRUNONI, 1999).

As translocações cromossômicas ocorrem em 1,5 a 5% dos cariótipos de pacientes com SD (BAIRD & SADOVNICK, 1988; SMITH, 1989; BRUNONI, 1999).

Neste estudo, a trissomia livre do cromossomo 21 foi observada em 98% dos pacientes, e translocação cromossômica ocorreu em 4,7% dos pacientes. A alta frequência encontrada da trissomia livre do cromossomo 21 pode ser explicada pela predominância de mães com mais de 34 anos na amostra estudada.

A incidência de cardiopatia congênita em pacientes com SD varia de 40 a 50%. Os tipos mais comuns de defeitos encontrados são: defeitos do coxim endocárdico (26 a 43%), comunicação interventricular (18 a 32%), comunicação interatrial (10%), tetralogia de Fallot (2 a 6%) e persistência de ducto arterioso (4 a 5%) (MARÇALLO, 1988; MUSTACHI & ROZONE, 1990b, STOLL et al., 1990). No Brasil, BOY et al., 1995 encontraram maior incidência de defeitos de septo (63%), os defeitos do coxim endocárdico ocorreram em 26%, a persistência de ducto arterioso em 6,5% e a tetralogia de Fallot ocorreu em 1,6% da amostra.

Encontramos apenas 23,3% de pacientes com cardiopatia congênita neste estudo, com predomínio dos defeitos de septo (70%); sendo que os defeitos do coxim endocárdico e a persistência de ducto arterioso ocorreram cada um em apenas 10% dos pacientes. Essa baixa incidência de cardiopatia congênita nos pacientes estudados pode ser explicada pelo fato do Hospital das Clínicas de Botucatu não ser um centro de referência

para atendimento de cardiopatias congênitas, e também pela maior mortalidade nos primeiros anos de vida dos pacientes com SD e cardiopatia, principalmente as mais complexas.

5.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

O hipotireoidismo congênito é 28 vezes mais comum em pacientes com SD do que na população geral (FORT et al., 1984).

Durante este estudo, um dentre os 60 pacientes com SD atendidos no SAG (1,7%) tinha diagnóstico de hipotireoidismo congênito e foi excluído da amostra estudada por estar recebendo tratamento de reposição hormonal.

Os estudos da função tireoidiana em pacientes com SD dos cinco dias de vida até a idade adulta mostram uma prevalência de hipotireoidismo adquirido que varia de 0,3 a 33% (LOUDON, et al., 1985; PUESCHEL et al., 1985; FRIEDMAN et al., 1990; POZZAN et al., 1990; MITCHELL, et al., 1994; KARLSSON et al., 1998; TÜYSÜS & BEKER, 2001).

A prevalência de hipotireoidismo adquirido neste estudo foi de 7% (3/43) no primeiro e no terceiro momentos do estudo, em concordância com os achados da literatura. E quanto à idade, um paciente apresentava menos que três anos de idade nos dois momentos do estudo. A literatura relata que o hipotireoidismo adquirido é raro em

crianças com SD antes dos três anos de idade, no entanto, MITCHELL et al. (1994) descreveram três casos de hipotireoidismo adquirido em lactentes, sendo dois deles com seis meses e outro com 24 meses de vida.

A prevalência do hipotireoidismo compensado em pacientes com SD descrita na literatura varia de 7,5 a 65% (CUTLER et al., 1986; SHARAV et al., 1988; POZZAN et al., 1990; SELIKOWITZ, 1993; RUBELLO et al., 1995; NOBLE, et al., 2000; JIMÉNEZ-LÓPES et al., 2001; TÜYSÜZ & BEKER, 2001; OLIVEIRA et al., 2002).

No primeiro momento deste estudo, encontramos uma prevalência de hipotireoidismo compensado de 67,4%, maior que a relatada pela literatura, enquanto que no terceiro momento do estudo os resultados foram concordantes com a literatura mostrando uma prevalência de 53,5%.

A maior frequência de hipotireoidismo compensado no início do estudo pode ser explicada pelo fato de que 72% dos pacientes apresentavam menos de três anos de idade neste momento do estudo. Estudos da literatura mostram uma tendência a normalização das disfunções tireoidianas em pacientes com SD após os três anos de idade, sugerindo a existência de disfunção hipotalâmica em crianças com SD (CUTLER et al., 1986; SHARAV et al., 1991; SELIKOWITZ, 1993; OLIVEIRA et al., 2002).

Dos 43 pacientes da amostra, apenas um apresentou diagnóstico de hipertireoidismo no primeiro e no terceiro momento do estudo, com uma prevalência de 2,3% o que está de acordo com os achados da literatura que descreve prevalência de hipertireoidismo variando de 1,4 a 5% (SRIDHAR & NAGAMANI, 1997).

A literatura é escassa em trabalhos que estudam a evolução da função tireoidiana em pacientes com SD.

O estudo de SELIKOWITZ (1993) que acompanhou evolutivamente a função tireoidiana de pacientes com SD durante cinco anos mostrou que 8% dos pacientes com função tireoidiana normal no início do estudo evoluíram para o hipotireoidismo compensado. Das crianças com hipotireoidismo compensado, 40% evoluíram para o eutireoidismo, 10% para hipotireoidismo adquirido e 50% mantiveram o mesmo diagnóstico ao final do estudo.

Recentemente, NOBLE et al. (2000) observaram que todas as crianças com hipotireoidismo compensado que foram acompanhadas durante um ano, mantiveram o diagnóstico de hipotireoidismo compensado.

Quando estudamos a evolução da função tireoidiana dos pacientes do primeiro para o terceiro momento do estudo, observamos que: metade dos pacientes (5/10) que iniciaram o estudo com função tireoidiana normal evoluíram para hipotireoidismo compensado e metade mantiveram o diagnóstico de eutireoidismo. Dos 29 pacientes com hipotireoidismo compensado no início do estudo, 38% evoluíram para o eutireoidismo, e 62% permaneceram com o diagnóstico de hipotireoidismo compensado. Nenhum paciente com hipotireoidismo compensado evoluiu para o hipotireoidismo adquirido.

Assim, observamos que existe uma ampla variação na evolução da função tireoidiana em pacientes com SD, enfatizando a necessidade de controles periódicos desta função.

5.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

5.3.1 *Análise dos percentis de estatura e peso*

O peso e a estatura são as medidas antropométricas essenciais para avaliar o crescimento físico (MARCONDES et al., 1994; OMS, 1995). Recomenda-se o uso de curvas padrões com percentis, de acordo com sexo e idade, para a monitorização do crescimento físico de cada paciente (FALKNER, 1992; COLE, et al., 1998; CDC, 2000).

Atualmente, os autores que estudam o crescimento físico de pacientes com SD utilizam os gráficos de percentis de peso e estatura específicos para pacientes com SD, estabelecidas por CRONK et al., em 1988. COLE, em 1994, refere que cerca de 94% dos pacientes encontram-se entre os percentis 5 e 95 de peso e estatura.

Na casuística deste estudo, a maioria dos pacientes manteve as medidas de estatura e peso entre os percentis 5-95 em todos os momentos do estudo, para a estatura isso ocorreu em 90% dos pacientes no primeiro momento, 95% dos pacientes no segundo momento e 88% dos pacientes no terceiro momento; e para as medidas de peso: 83% dos pacientes no primeiro e terceiro momentos e 90% dos pacientes no segundo momento do estudo.

Os pacientes com SD apresentam tendência à obesidade que inicia-se dos três aos seis anos de idade, acentuando-se na adolescência (CRONK et al., 1988; TOLEDO et al., 1999).

Neste estudo, dos oito pacientes com percentil de peso >95 durante o estudo, a maioria (cinco pacientes) tinha menos que três anos de idade, resultado que é discordante com a literatura. Essa discordância pode ter ocorrido porque a maioria dos pacientes da amostra apresentava menos que três anos de idade.

Apenas 18% dos pacientes deste estudo (8/43) apresentaram diminuição de percentil de estatura durante o estudo, e em relação aos percentis de peso essa diminuição ocorreu em 23% dos pacientes da amostra (10/43), podendo indicar que o acesso aos serviços de saúde contribuiu para melhorar a saúde destes pacientes.

Os trabalhos de CRONK et al. (1988) mostraram que as crianças com SD e cardiopatia congênita não cianogênica apresentam peso e estatura no mesmo padrão das crianças com SD sem cardiopatia.

Para os pacientes cardiopatas deste estudo, a maioria apresentou percentis de estatura entre 5-95 nos três momentos do estudo (90%), resultado concordante com a literatura, já que todos os pacientes da amostra tinham cardiopatias não cianogênicas. Em relação ao peso, apenas 60% dos pacientes cardiopatas apresentaram percentis entre 5-95 durante o estudo, o delineamento desta pesquisa não nos permite identificar a causa deste achado, entretanto, é fato conhecido que as crianças cardiopatas evoluem com maior morbidade respiratória, principalmente infecções de vias respiratórias altas ou baixas, nos primeiros anos de vida, e que a presença de doenças agudas traz efeitos deletérios na evolução ponderal e não na estatura (STRANGWAY et al., 1976; PUESCHEL, 1990).

No grupo com disfunção tireoidiana deste estudo, 26% dos pacientes apresentaram diminuição de percentis de estatura durante o estudo, enquanto que no grupo normal esta porcentagem foi de apenas 6,3%. Apesar desta diferença, entre os grupos disfunção e normal, o uso de percentis de estatura não se mostrou adequado para avaliar se o crescimento físico dos pacientes com disfunção tireoidiana é diferente do crescimento de pacientes eutireoidianos, e alguns motivos podem ser aventados para este fato:

- o número de pacientes em cada percentil foi pequeno limitando o poder do teste estatístico, com possibilidade de erro β .
- o percentil mostra apenas o intervalo de peso ou estatura em que o paciente se encontra, não fornecendo o valor exato do desvio da normalidade.

Desta forma optou-se pelo cálculo da velocidade de crescimento e dos escores Z de E/I e P/I para comparação do crescimento físico dos pacientes com SD, conforme a função tireoidiana: normal e disfunção.

5.3.2 *Análise da velocidade de crescimento*

Os estudos sobre crescimento físico em pacientes com SD e disfunção tireoidiana são controversos.

No estudo de CUTLER et al. (1986) o crescimento de crianças com SD e hipotireoidismo compensado foi igual ao crescimento de crianças com SD eutireoidianas.

Entretanto, SHARAV et al. (1988) mostraram que, as crianças com SD e hipotireoidismo compensado cresceram menos que as crianças com SD sem disfunção tireoidiana.

O acompanhamento das medidas de peso e estatura durante cinco anos no estudo de SELIKOWITZ, em 1993, mostrou que as crianças com SD e hipotireoidismo compensado apresentaram crescimento igual ao das crianças com SD sem disfunção tireoidiana; mas, as crianças com hipotireoidismo adquirido apresentaram uma velocidade de crescimento menor que a esperada, um ano antes ao diagnóstico.

KARLSSON et al. (1998), observaram que a velocidade de crescimento de crianças com SD e hipotireoidismo adquirido também foi menor durante o ano anterior ao diagnóstico.

OLIVEIRA et al. (2002), estudaram 14 pacientes com SD e observaram crescimento adequado ao padrão da SD nos pacientes com hipotireoidismo compensado.

A análise da velocidade de crescimento dos pacientes deste estudo, mostrou que as médias de velocidade de crescimento final foram menores que as médias da velocidade de crescimento inicial em ambos os sexos e grupos (normal e disfunção). O número de pacientes com velocidade de crescimento menor que a velocidade padrão para pacientes com SD aumentou no final do estudo para o grupo normal e manteve-se praticamente inalterado no grupo disfunção. No entanto, todos os testes estatísticos utilizados para comparações entre as velocidades de crescimento inicial e final entre os grupos normal e disfunção não mostraram diferença significativa.

É possível que diferenças na casuística e metodologia dos estudos, como o tamanho da amostra, o métodos de avaliação antropométrica, a variação na idade dos pacientes e no tempo de seguimento, sejam responsáveis pela variabilidade dos resultados sobre o crescimento na SD com e sem disfunção tireoidiana.

5.3.3 *Análise do escore Z*

No presente estudo, foi utilizado o escore Z de P/I e E/I para avaliação do crescimento físico nos pacientes da amostra.

Até o momento, não foi encontrado na literatura nenhum trabalho que utilizasse o escore Z para avaliação do crescimento físico em pacientes com SD, portanto os resultados encontrados não foram comparados com dados da literatura.

A opção para o uso do escore Z, além da análise dos percentis de peso e estatura, se deve à várias razões. O escore Z quantifica precisamente o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média de peso e estatura que o paciente se encontra em relação ao padrão de referência (NCHS), separando o normal do anormal e quantificando a intensidade da normalidade, o que não se consegue determinar com as curvas de percentis (MOREIRA, 1990; PERES, 2000). Conforme a OMS, em 1983, o escore Z pode ser usado em todo o mundo, permitindo comparar grupos e povos entre si.

Nos últimos anos, o escore Z têm sido utilizado com maior frequência nos estudos da literatura sobre crescimento de recém-nascidos, crianças e adolescentes, como nos estudos do ano de 2001 de VICTORA et al., DANGOUR, VEIGA &

BURLANDY; e também para pacientes com afecções genéticas como na Síndrome de Alagille (WASSERMAN et al., 1999), na Sequência de Robin (PERES, 2000) e na discondroestenose tipo Leri-Weill (ROSS et al., 2001).

Para a análise descritiva dos resultados de escores Z E/I e P/I da amostra deste estudo consideramos como faixa de normalidade os escores Z entre -2 e +2, conforme proposto nos trabalhos de DANGOUR (2001) e VEIGA & BURLANDY (2001), que estudaram crescimento físico de crianças e adolescentes.

Observamos que a maioria dos pacientes do grupo disfunção estavam abaixo do escore Z -2 de E/I no segundo e terceiro momentos do estudo, 67% e 63 % dos pacientes respectivamente.

Para o grupo com função tireoidiana normal, escore Z E/I abaixo de -2, ocorreu na maioria dos pacientes apenas no segundo momento do estudo (68% da amostra).

Em relação ao escore Z P/I, observamos que 74% dos pacientes no grupo disfunção tireoidiana apresentaram escores Z entre -2 e +2, sendo que esta porcentagem diminuiu para 44% e 52% nos momentos subsequentes; enquanto que a maioria dos pacientes do grupo normal (62% a 75%) manteve-se na faixa de normalidade em todos os momentos do estudo.

Neste estudo, a amplitude interquartilica dos escores Z E/I foi menor no grupo disfunção do que no grupo normal no segundo momento do estudo, sendo esta diferença significativa.

A amplitude interquartilica dos escores Z de P/I foi maior no grupo disfunção do que no grupo normal nos 3 momentos do estudo, mostrando que os escores Z dos pacientes do grupo normal são mais uniformes do que no grupo disfunção.

Houve diferença significativa na distribuição dos escores Z de E/I entre os três momentos do estudo apenas para os pacientes do grupo disfunção, que mostraram um pior desempenho nesta variável.

A comparação entre os dois grupos normal e disfunção, mostrou diferença significativa na distribuição dos escores Z E/I apenas no segundo momento do estudo.

Não houve diferença estatística para os escores Z P/I entre os grupos normal e disfunção ou entre os momentos do estudo dentro de cada grupo separadamente.

Com os resultados deste estudo, com 43 pacientes com SD, acompanhados no Serviço de Aconselhamento Genético da UNESP – Botucatu, concluímos que:

- A disfunção tireoidiana foi bastante freqüente em pacientes com SD, e representada principalmente pelo hipotireoidismo compensado.
- Nos primeiros anos de vida, a freqüência de hipotireoidismo compensado foi maior do que a esperada para pacientes com SD.
- A freqüência de hipotireoidismo adquirido e hipertireoidismo foram compatíveis com o esperado para pacientes com SD.
- A função tireoidiana alterou-se durante o estudo, e a evolução mais freqüente foi de normal para hipotireoidismo compensado, não havendo aparecimento de hipotireoidismo adquirido.
- A maioria dos pacientes apresentou medidas de peso e estatura dentro dos padrões de normalidade na curva de percentis para pacientes com SD.
- A evolução das medidas antropométricas de peso e estatura mostrou que a maioria dos pacientes manteve ou aumentou seus percentis durante o estudo.
- A análise dos percentis de peso e estatura, bem como das velocidades de crescimento não discriminou diferença no crescimento físico entre os pacientes com e sem disfunção tireoidiana.

- O escore Z E/I mostrou diferença no crescimento entre os pacientes com e sem disfunção tireoidiana, alertando para o prejuízo do crescimento estatural nos pacientes SD com disfunção tireoidiana.

Esses resultados reforçam a necessidade de acompanhamento periódico da função tireoidiana de todos os pacientes com SD. Apesar da análise dos percentis de peso e estatura, e a velocidade de crescimento não mostrarem diferença entre os pacientes com e sem disfunção tireoidiana, o escore Z mostrou-se útil para caracterizar precocemente os distúrbios de crescimento nestes pacientes.

Com este estudo, esperamos contribuir para o esclarecimento das controvérsias quanto ao crescimento e disfunção tireoidiana em pacientes com SD, e alertar para a possibilidade do uso do escore Z como um recurso valioso e mais preciso na avaliação do crescimento de pacientes com SD e disfunção tireoidiana.

- ANDERSON, M.A. WHO – Working group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. **Bull. World Health Organ.**, v.73, p.165-74, 1995.
- ARNELL, H., GUSTAFSSON J., IVARSSON, S.A., ANNERÉN, G. Growth and pubertal development in Down syndrome. **Acta Paediatr.**, v.85, p.1102-6, 1996.
- BAIRD, P.A., SADOVNICK, A.D. Causes of death to age 30 in Down Syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, v.43, p.239-48, 1988.
- BAIRD, P.A., SADOVNICK, A.D. Lifes tables for Down syndrome. **Hum. Genet.**, v.82, p.291-2, 1989.
- BERNAL, J., NUNEZ J. Thyroid hormones and brain development. **Eur. J. Endocrinol.**, v.133, p.390-8, 1995.
- BHOWMICK, C.K. & GRUBB, C.H. Management of multiple-antibody-mediated hyperthyroidism in children with Down's Syndrome. **South. Med. J.**, v.90, p.312-5, 1997.
- BIANCO, A.C. Fisiologia da glândula tireóide. In: MONTE, O., LONGUI, C.A., CALLIARI, L.E.P. **Endocrinologia para o pediatra**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.101-13.

- BOY, R., NETO J.G.B. , J.G., VARGAS, F.R., FONTANA, C., ALMEIDA, J.C.C., LLERENA, J.J. Síndrome de Down: análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. **J. Pediatr.**, v.71, p.88-92, 1995.
- BRICKS, L.F. O papel do pediatra na avaliação da criança com baixa estatura. **Pediatr. Mod.**, v.32, p.617-36, 1996.
- BRUNONI, D. Aspectos epidemiológicos e genéticos. In: SCHWARTZMAN, J.S., TORRE, C.A., BRUNONI, D., SCHWARTZMAN, F. **Síndrome de Down**. São Paulo: Mackenzie, 1999. p.16-43.
- CALLIARI, L.E.P. Hipotireoidismo. In: MONTE, O., LONGUI, C.A., CALLIARI, L.E.P. **Endocrinologia para o pediatra**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.114-8.
- CASTRO, A.V.B., BONONI, A.P., ARAGON, F., PADOVANI, C.R., NOGUEIRA, C.R., MAZETO, G.M.F.S., PIMENTA, W.P. Clinical and laboratory evaluation of hyperlipemic and hypothyroid patients. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.76, p.123-6, 2001.
- CATTANI, A.O. **Características del crecimiento y desarrollo físico**. Manual de Pediatría, 2002. Disponível em: <<http://www.escueta.med.pue.el/paginas/publicaciones/ManualPed.html>> Acesso em: 30 ago. 2002.
- CDC. **Growth charts for the United States**. Washington: CDC, 2000. 201p. (Methods and development series report, n.246).

- CLEMENTI, M., CALZOLARI, E., TUROLLA, L., VOLPAT, S., TENCONI, R. Neonatal growth patterns in a population of consecutively born Down syndrome children. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.71-4, 1990.
- COLE, T.J. Do growth chart centiles need a face lift? **Br. Med. J.**, v.308, p.641-2, 1994.
- COLE, T.J., FREEMAN, J.V., PREECE, M.A. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. **Stat. Med.**, v.17, p.407-29, 1998.
- CREMERS, M.J., TWEEL, I., BOERSMA, B., WIT, J.M., ZONDERLAND, M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. **J. Intellect. Disabil. Res.**, v.40, p.412-20, 1996.
- CRONK, C.E. Growth of children with Down syndrome. Birth to age 3 years. **Pediatrics**, v.61, p.564-8, 1978.
- CRONK, C.E., CROCKER, A.C., PUESCHEL, S.M., SHEA, A.M., ZACKAI, E., PICKENS, G., REED, R.B. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. **Pediatrics**, v.81, p.102-10, 1988.
- CURI, P.R. **Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas**. 2.ed. Botucatu: Tipomic, 1998. 263p.
- CUTLER, A.T., BENEZRA-OBEITER, R., BRINK, S.J. Thyroid function in young children with Down Syndrome. **Am. J. Dis. Child.**, v.140, p.479-8, 1986.

- DANGOUR, A.D. Growth of upper- and lower-body segments in Patamona and Wapishana Amerindian children (cross-sectional data). **Ann. Hum. Biol.**, v.28, p.649-63, 2001.
- DE GROOT, L.J., HENNEMANN, G. Thyroid disease manager. The Thyroid and its diseases. Massachusetts: Endocrine Education, 2002. Disponível em:<<http://www.thyroidmanager.org/>>. Acesso em: 13 ago. 2002.
- DIO R.D., BARBÉRIO, J.C., PRADAL, M.G., MENEZES, A.M.S. Estudo da função tireoidiana. In: _____. **Procedimentos hormonais**. São Paulo: CPD CRIESP, 1994. p.33-46.
- FALKNER, F. Monitorização do crescimento físico e fisiológico In: GREEN, M., HAGGERTY, R.J.. **Pediatria ambulatorial**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. p.13-5.
- FISHER, D.A. The thyroid. In: KAPLAN, S.A. **Clinical pediatric endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990. p.87-126.
- FORT, P., LIFSHITZ, F., BELLISARIO, R., DAVIS, J., LANES, R., PUGLIESE, M., RICHMAN, R., POST, E.M., DAVID, R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. **J. Pediatr.**, v.104, p.545-9, 1984.
- FRASIER, S.D. Growth disorders in children. **Pediatr. Clin. North Am.**, v.26, p.1-14, 1979.
- FREEMAN, J.V., COLE, T.J., CHINN, S., JONES, P.R.M., WHITE, E.M., PREECE, M.A. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. **Arch. Dis. Child.**, v.73, p.17-24, 1995.

- FRIEDMAN, D.L., KASTNER, T., POND, W.S., O'BRIEN, D. R. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. **Arch. Intern. Med.**, v.149, p.1990-3, 1990.
- GÜELL, R. **Enfermedades del tiroides en niños y adolescentes**. Barcelona: Permanyer Publications, 1998. 139p.
- GUIMARÃES, M.M. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com Síndrome de Down. **J. Pediatr.**, v.78, p.259-60, 2002.
- GUYTON, A.C. Os hormônios metabólicos da tireóide. In: _____. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. p.712-20.
- HALL, B. Mongolism in newborns infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. **Clin. Pediatr.**, v.5, p.4-12, 1966.
- HAMILL, P.V.V., DRIZD, T.A., JOHNSON, C.L., REED, R. B., ROCHE, A.F. Physical growth: National Center for Health Statistics Percentiles. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.32, p.607-29, 1979.
- IVARSSON, S-A., ERICSSON, U-B., GUSTAFSSON, J., FORSLUN, M., VEGFORS, P., ANNERÉN, G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. **Acta Paediatr.**, v.86, p.1065-7, 1997.
- JIMÉNEZ-LÓPEZ, V., ARIAS, A., ARATA-BELLABARBA, G., VIVAS, E., DELGADO, M.C., PAOLI, M. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. **Invest. Clin.**, v.42, p.123-30, 2001.

JORDAN, M. **Anthropometric statistical package interactive data entry program.**

Washington: Center of Health of Public Environment , 1997.

KARLSSON, B., GUSTAFSSON, J., HEDOV, G., IVARSSON, S.A., ANNERÉN, G.

Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity.

Arch. Dis. Child., v.79, p.242-5, 1998.

LADENSON, P.W., SINGER, P.A., AIN, K.B., BAGCHI, N., BIGOS, S.T., LEVY, E.G.,

SMITH, S.A., DANIELS, G.H. American thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Arch. Intern. Med.**, v.160, p.1573-5, 2000.

LAFRANCHI, S.H. Hypothyroidism. **Pediatr. Clin. North Am.**, v.26, n.1, p.33-51, 1979.

LEJEUNE, J., GAUTHIER, M., TURPIN, R. Les chrosomes humains en culture de tissus. **C.**

R. Acad. Sci. (Paris), v.248, p.602, 1959.

LEONARD, S. BOWE, C. PETTERSON, B. LEONARD, H. Survivla of infants born with

Down's syndrome: 1980-96. **Paediatr. Perinat Epidemiol.**, v.14, p.163-71, 2000.

LEVIN, J. **Estatística aplicada a ciências humanas**. 2.ed. São Paulo: Harbra, 1987. 392p.

LONGUI, C.A. Crescimento normal. In: MONTE, O., LONGUI, C.A., CALLIARI, L.E.

Endocrinologia para o pediatra. São Paulo: Atheneu, 1998. p.3-10.

LOUDON, M.M., DAY, R.E., DUKE, M.C. Thyroid dysfunction in Down's syndrome.

Arch. Dis. Child., v.60, p.1149-51, 1985.

- MARCONDES, E., MACHADO, D.V.M., SETIAN, N., CARRAZA, F.R. Crescimento e desenvolvimento. In: _____. **Pediatria básica**. 8.ed. São Paulo: Sarvier, 1994. v.1, p.35-63.
- MARIOTTI, S. Normal physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroidal system and relation to the neural system and other endocrine glands. In: DE GROOT, L.J., HENNEMANN, G. **Thyroid disease manager: the thyroid and its diseases**. Massachusetts: Endocrine Education, 2002. Disponível em:<<http://www.thyroidmanager.org/>>. Acesso em: 13 ago. 2002.
- MARÇALLO, F.A. Aspectos genéticos das cardiopatias In: MACRUZ, R., SNITCOWSKY, R. **Cardiologia pediátrica**. São Paulo: Sarvier, 1988. p.60-89.
- MARQUES, R.M., MARCONDES, E., BERQUÓ, E., PRANDI, R., YUNES, L. **Crescimento e Desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros**. II. Altura e Peso. São Paulo: Ed. Bras. Ciências, 1982.
- MASTROIACOVO, P., BERTOLLINI, R., CORCHIA, C. Survival of children with Down syndrome in Italy. **Am. J. Med. Genet.**, v.42, p.208-12, 1992.
- MEDICION DEL CAMBIO DEL ESTADO NUTRICIONAL. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1983. 105p.

- MIKKELSEN, M., FISHER, G., STENE, J., STENE, E., PETERSEN, E. Incidence study of Down Syndrome in Copenhagen 1960-1971 with chromosome investigation. **Ann. Hum. Genet.**, v.40, p.177-82, 1976.
- MIKKELSEN, M., OULSEN, H., NIELSEN, K.G. Incidence, Survival, and Mortality in Down Syndrome in Denmark. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.75-8, 1990.
- MITCHELL, C., BLACHFORD, J., CARLYLE, M.J. Hypothyroidism in patients with Down Syndrome. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.148, p.441-2, 1994.
- MONTE, O. Hipotireoidismo. **Rev. Paul. Pediatr. Supl.**, p.6-7, 1995.
- MOREIRA, F.L. **Avaliação evolutiva do estado nutricional de crianças com desnutrição protéico-calórica grave e diarreia aguda prolongada.** Botucatu, 1990. 92p. Tese (Doutorado – Fisiologia em clínica médica: metabolismo e nutrição) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.
- MOREIRA, F.L. Evolução antropométrica de crianças hospitalizadas com diarreia persistente e desnutrição grave, submetidas a suporte nutricional. **J. Pediatr.**, v.72, p.235-41, 1996.
- MUSTACCHI, Z., ROZONE, G. Introdução. In: _____. **Síndrome de Down:** aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: CID, 1990a. p.19-21.
- MUSTACCHI, Z., ROZONE, G. A clínica de Síndrome de Down. In: _____. **Síndrome de Down:** aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: CID, 1990b. p.51-98.

- MUSTACCHI, Z., ROZONE, G. Comentários gerais. In: _____. **Síndrome de Down**: aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: CID, 1990c. p.224-31.
- NASCIMENTO, M.L., SILVA, P.C.A., SIMONI, G., LOBO, G.S., SOUZA, C.D. Resultados preliminares de um programa de detecção precoce para o hipotireoidismo congênito. **J. Pediatr.**, v.73, p.176-9, 1997.
- NOBLE, S.E., LEYLAND, K., FINDLAY, C.A., CLARK, C.E., MACKENZIE, J.M., GIRDWOOD, R.W., DONALDSON, M.D. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. **Arch. Dis. Child.**, v.82, p.27-31, 2000.
- OLIVEIRA, A.T.A., LONGUI, C.A., CALLIARI, L.E.P., FERONE, E.A., KAWAGUTI, F.S., MONTE, O. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com Síndrome de Down. **J. Pediatr.**, v.78, p.295-300, 2002.
- OMS – Organização Mundial de Saúde. **Material de apoio a promoção, proteção e vigilância da saúde da criança**. Montevideu: OMS-OPS, 1995. 41p.
- PENNA, O.A.H. , LIMA, I.N., BRESOLIN, A.M.B., ISSLER, H., SLYWITCH, M.V., SCHVARTSMAN, S. Higiene alimentar. In: MARCONDES, E. **Pediatria básica**. 8.ed. São Paulo: Sarvier, 1994. v.1, cap.2, p.79-108.
- PERES, S.P.B.A. **Importância da intervenção dietética no estado nutricional de crianças portadoras de Sequência de Robin**. Botucatu, 2000. 257p. Tese (Doutorado – Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

PIRO, E., PENNINO, C., CAMMARATA, M. CORSELLO, G., GRENCI, A., GIUDICE, C.L., MORABITO, M., PICCIONE, M., GIUFFRÈ, L. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.66-70, 1992.

PLOTNICK, L.P. Distúrbios do crescimento, do hormônio do crescimento e da hipófise. In: OSKI, F.A., DEANGELIS, C. D., FEIGIN, R.D., WARSHAW, J.B. **Princípios e prática de pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.884-1893.

POZZAN, G.B., RIGON, F., GIRELLI, M.E., RUBELLO, D., BUSNARDO, B., BACCICHETTI, C. Thyroid function in Patients with Down Syndrome: preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto Region. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.57-8, 1990.

PUESCHEL, S.M., PEZZULLO, J.C. Thyroid dysfunction in Down syndrome. **Am. J. Dis. Child.**, v.139, p.636-9, 1985.

PUESCHEL, S.M. Clinical aspects of Down Syndrome from Infancy to adulthood. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.52-6, 1990.

PUESCHEL, S.M., JACKSON, I.M., GIESSWEIN, P., DEAN, M.K., PEZZULLO, J.C. Thyroid function in Down syndrome. **Res. Dev. Disabil.**, v.12, p.287-96, 1991.

ROSENFELD, R.G. Baixa estatura In: GREEN, M., HAGGERTY, R.J. **Pediatrics ambulatorial**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. p.437-40.

- ROSS, J.L., SCOTT, C.J., MARTTILA, P., KOWAL, K., NASS, A., PAPENHAUSEN, P., ABOUDI, J., OSTERMAN, L., KUSHNER, H., CARTER, P., EZAKI, M., ELDER, F., WEI, F., CHEN, H., ZINN, A.R. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.86, p.5674-80, 2001.
- RUBELLO, D., POZZAN, G.B., CASARA, D., GIRELLI, M.E., BOCCATO, S., RIGON, F., BACCICHETTI, C., PICCOLO, C., BETTERLE, C., BUSNARDO, B. Natural Course of subclinical hypothyroidism in Down's Syndrome: prospective study results and therapeutic consideration. **J. Endocrinol. Invest.**, v.17, p.35-40, 1995.
- SCALISSI, N.M. Hipertireoidismo. In: MONTE, O., LONGUI, C.A., CALLIARI, L.E.P. **Endocrinologia para o Pediatra**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.124-7.
- SCHWARTZMAN, J.S. Generalidades. In: SCHWARTZMAN, J.S., TORRE, C.A., BRUNONI, D., SCHWARTZMAN, F. **Síndrome de Down**. São Paulo: Mackenzie, 1999. p.16-43.
- SCHWARTZMAN, F., VÍTOLO, M.R. Abordagem nutricional na Síndrome de Down. In: SCHWARTZMAN, J.S., TORRE, C.A., BRUNONI, D., SCHWARTZMAN, F. **Síndrome de Down**. São Paulo: Mackenzie, 1999. p.143-7.
- SELIKOWITZ, M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down Syndrome. **Dev. Med. Child. Neurol.**, v.35, p.396-401, 1993.
- SETIAN, N. Tireóide. In: MARCONDES, E. **Pediatria básica**. 8.ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p.1290-302.

- SHARAV, T., COLLINS, R.M., BAAB, P.J. Grown studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin. **Am. J. Dev. Child.**, v.142, p.1302-6, 1988.
- SHARAV, T., LANDAU, H., ZADIK, Z., EINARSON, T.R. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down Syndrome. **Am. J. Dis. Child.**, v.145, p.172-5, 1991.
- SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica**. 3.ed. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1981. 351p.
- SIMÕES, A.C.P. Hipotireoidismo. In: _____. **Condutas em pediatria**. 4.ed. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p.716-21.
- SMITH, D.W. **Síndrome de malformações congênitas**. 3.ed. São Paulo: Manoele, 1989. 671p.
- SPENCER, C. Assay of Thyroid hormones and related substances In: DE GROOT, L.J., HENNEMANN, G. **Thyroid disease manager: the thyroid and its diseases**. Massachusetts: Endocrine Education, 2002. Disponível em:<<http://www.thyroidmanager.org/>>. Acesso em: 13 ago. 2002.
- SRIDHAR, G.R., NAGAMANI, G. Hyperthyroidism in a girl with Down's syndrome. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v.10, p.533-4, 1997.

- STEPHEN, K., GÜNGÖR, N. **Growth failure.** 2002. Disponível em:<<http://www.emedicine.com/ped/ERNDOCRINOLOGY.html>>. Acesso em: 30 ago. 2002.
- STOLL, C. ALEMBIK, Y., DOTT, B., ROTH, M. Epidemiology of Down Syndrome in 118.265 consecutive births. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.79-83, 1990.
- STRANGWAY, A., FOWLER, R., CUNNINGHAM, K., HAMILTON, R. Diet and growth in congenital heart disease. **Pediatrics.**, v.57, p.75-86, 1976.
- TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: british children, 1965 parts I and II. **Arch. Dis. Child.**, v.41, p.454-71, 613-35, 1966.
- TANNER, J.M., DAVIES, P.S.M. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. **J. Pediatr.**, v.107, p.317-29, 1985.
- THOMPSON, M.W., MCINNES, R.R., WILLARD, H.F. Citogenética clínica: princípios gerais e anormalidades autossômicas. In: _____. **Genética médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.150-2.
- TOLEDO, C., ALEMBIK, Y., AGUIRRE, J.A., STOLL, C. Growth curves of children with Down syndrome. **Ann. Genet.**, v.42, p.81-90, 1999.
- TRINDADE, C.E.P. Restrição do crescimento intra-uterino. In: _____. **Condutas em pediatria.** 4.ed. Rio de Janeiro: EPUB, 1999. p.94-102.

- TUNBRIDGE, W.M., EVERED, D.C., HALL, R. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickham survey. **Clin. Endocrinol.**, v.7, p.481-93, 1977.
- TÜYSÜZ, B., BEKER, D.B. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. **Acta Paediatr.**, v.90, p.1389-93, 2001.
- VEIGA, G.V., BURLANDY, L. Indicadores socio-econômicos, demográficos e estado nutricional de crianças e adolescentes residentes em um assentamento rural do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, v.17, p.1465-72, 2001.
- VICTORA, C.G., BARROS, F.C., HORTA, B.L., MARTORELL, R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestacional-age infants. **Int. J. Epidemiol.**, v.30, p.1325-30, 2001.
- WASSERMAN, D., ZEMEL, B.S., MULBERG, A.E., JOHN, H.A., EMERICK, K.M., BARDEN, E.M., PICCOLI, D.A., STALLINGS, V.A. Growth, nutritional status, body composition, and energy expenditure in prepubertal children with Alagille syndrome. **J. Pediatr.**, v.134, p.172-7, 1999.
- ZORI, R.T., SCHATZ, D.A., OSTRER, H., WILLIAMS, C.A., SPILLAR, R., RILEY, W.J. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down Syndrome. **Am. J. Med. Genet. Suppl.**, v.7, p.238-41, 1990.

ANEXO 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, UNESP – Botucatu.

 **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

BOTUCATU, SP - Rodovia João XXIII - Km 11 - Caixa Postal 13.700-000 - Botucatu, SP - Fone: (13) 3292-1121 - Fax: (13) 3292-1122 - E-mail: cep@fmed.unesp.br - Internet: www.fmed.unesp.br

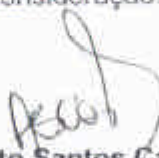
Botucatu, 08 de maio de 2.000

Of. nº 155/2000-CEP
MVCR/asc

Prezada Senhora,

De ordem da Senhora Presidente deste CEP, informo que o projeto de pesquisa intitulado **"Função tireoideana e crescimento na Síndrome de Down"**, de autoria de Daniela Strutenskey de Macedo, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, em reunião de 08/05/2000.

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu _____ portador do
RG _____, declaro para os devidos fins que concordo que
_____ participe da investigação sobre a
Síndrome de Down, a ser realizada pelo Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) do
Departamento de Genética do Instituto de Biociências da UNESP - Botucatu.

Para contribuir com o estudo desta Síndrome, serão realizadas medidas de peso e estatura periodicamente, e duas vezes, serão realizados exames de sangue para a avaliação da função da glândula tireóide, que são recomendados em toda a criança com SD, pois podem ocorrer alterações nesses exames. Se houver alterações nos exames os pacientes serão encaminhados à Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP; eu concordo que os resultados sejam utilizados em pesquisa, desde que não seja revelada a identidade do paciente.

Declaro ainda, que recebi todos os esclarecimentos sobre a importância da referida pesquisa. Os resultados me serão fornecidos sempre que requisitados, e também me será permitido desistir desta autorização sem que isso ocasione qualquer prejuízo na assistência global à saúde de minha criança.

De minha livre e espontânea vontade, assino esta autorização.

Botucatu, _____ de _____, _____.

Assinatura do responsável legal

Obs: Este termo apresenta-se em duas vias sendo uma delas pertencente ao paciente e outra ao SAG.

ANEXO 3 – Exame genético-clínico.

UNESP - Instituto de Biociências - Departamento de Genética

S A G -SERVIÇO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Anamnese**1. Identificação:**

Data: _____ RG _____ SAG: _____
Nome: _____ Data _____ Nasc.: _____
Idade: _____ Natural de: _____ Cor: _____
Mãe: _____ Idade: _____
Natural de: _____ Profissão: _____
Escolaridade: _____ Cor: _____
Pai: _____ Idade: _____
Natural de: _____ Profissão: _____
Escolaridade: _____ Cor: _____
Endereço: _____
Telefone: _____ Encaminhamento: _____

2. Queixa e duração

3. Dados gestacionais e antecedentes maternos e paternos

Pré-natal () Período _____ Duração da gravidez _____
Início dos movimentos fetais _____ Intensidade _____
Ganho de peso com a gravidez _____ kg Hemorragia () Processo febril ()
Contágio () Edema () PA _____ Convulsões () Polidrâmnio () Oligodrâmnio ()
Obs.: _____
Enfermidades agudas/crônicas: _____
Fatores físicos/químicos: _____
Engravidou na vigência de anticoncepcionais () Especificar _____

4. Parto

Normal () Cesariana () Fórceps () Obs.: _____

Hospitalar () Domiciliar () Outro () Especificar _____

Obs.: _____

5. Condições do RN

Peso _____ Comprimento _____ PC _____ PT _____ APGAR _____ Choro _____

Cianose _____ Sucção _____ Tônus _____ Icterícia _____

Fototerapia () Exsanguíneotransfusão () Permanência na maternidade _____

Febre _____ Convulsões _____ Obs.: _____

6. Evolução

Firmou cabeça _____ Sorriso social _____ Sentou com apoio _____

Sentou sem apoio _____ Andou _____ Palavras _____ Frases _____

Fechou fontanela _____ Controle vesical _____

Anos de escolaridade _____ Tipo de escola _____

Passado mórbido: Doenças próprias da infância: _____

Complicações: _____

Convulsões (quantos episódios, tempo de duração, descrição, tratamento): _____

Obs.: _____

7. Antecedentes Familiais

Diabetes _____ Hanseníase _____ Tuberculose _____

Sífilis _____ Bronquite _____ Reação medicamentosa _____

Epilepsia _____ Uso de Droga _____

Retardo mental _____ Outras doenças na família _____

Recorrência familiar de doença semelhante _____

Caso de malformação na família _____

Recorrência familiar de alguma outra doença _____

Consangüinidade entre os pais? () Tipo_____

O casal adota planejamento familiar () Método anticoncepcional utilizado_____

O casal desejou este filho () O casal deseja mais filhos ()

Obs.: _____

8. Composição familiar

Gestação	Nome do Filho	Sexo	Idade	Data do Nascimento
----------	---------------	------	-------	--------------------

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Obs.: _____

9. Heredograma

Exame Físico

1. Biometria

Estatura_____cm (%) Peso_____kg (%) Envergadura_____cm (%) PC_____cm
(%) PT_____cm (%) DII_____mm (%) DIE_____mm (%)
Bregma_____

AP_____cm BP _____c $\frac{BP \times 100}{AP} =$ Índice Cefálico = _____

2. Crânio e face

Microcefalia () Macrocefalia () Hidrocefalia () Cranioestenose ()

Ocipital plano () Ocipital Proeminente () Abaulamento Frontal () Labela proeminente ()

Assimetria craniana () Braquicefalia () Dolicocefalia () Plagiocefalia ()

Face triangular () Face redonda () Assimetria Facial ()

Áreas de aplasia de couro cabeludo () Implantação do cabelo Normal () Baixa ()

Obs.: _____

3. Orelhas

Grandes () Pequenas () Implantação normal () Baixa () Microtia ()
Pavilhão malformado () Apêndices auriculares () Ausência do conduto auditivo externo () Estenose do mesmo () Fístula ()

Obs.: _____

4. Olhos

Sinofre () Ptose Palpebral () Estrabismo () Convergente () Divergente ()
Infecção () Lacrimejamento () Anoftalmia () Microftalmia ()

Hipertelorismo () Prega epicântica ()

Fendas palpebrais oblíquas para cima () Para baixo () Retificadas ()

Exoftalmo () Nistagmo ()

Escleróticas azuis () Íris () Coróide () Cristalino () Retina () Pálpebra () Aniridia ()

Manchas na íris () Glaucoma congênito () Cataratas () Opacidade corneana ()

Obs.: _____

5. Nariz

Em sela () ponte nasal: _____ base nasal _____ Estenose de narinas ()

Columela _____ Desvio de septo () Hipoplasia alar () Nariz proeminente ()

Obs.: _____

6. Maxilar e Mandíbula

Hipoplasia maxilar () Micrognatismo () Macrognatismo () Prognatismo ()

Retrognatismo () Filtro Nasal _____

Obs.: _____

7. Boca

Lábio leporino () _____ Fissura palatina () _____

Lábios volumosos () Fossetas no lábio inferior () Comissuras bucais desviadas para baixa ()

Microstomia () Macrostomia () Língua fendida () Língua geográfica ()

Freio lingual curto () Defeito dentário () Palato alto () Ogival () Úvula bífida ()

Início da dentição: _____

Obs.: _____

8. Pescoco

Pescoco curto () Cistos () Fístulas () *Pterigium colli* ()

Torticolo congênito () Tireóide ()

Obs.: _____

9. Tórax

Caixa Torácica () Esterno curto () Peito escavado () Peito carenado ()

Mamilos anormais () Supranumerários () Defeitos costais ()

Obs.: _____

Semiologia pulmonar: _____

Semiologia cardiovascular: _____

10. Coluna

Cifose () Escoliose () Lordose () Apêndice pré sacral () Fóvea coccígea ()

Obs.: _____

11. Abdome

Hérnia umbilical () Hérnia inguinal () Diástase músculos reto abdominais ()

Obs.: _____

Semiologia _____

12. Membros

A - Membros Superiores: Mãos grandes () Pequenas () Braquidactilia ()

Aracnodactilia () Polidactilia () Tipo: _____

Sindactilia cutânea () Óssea () Tipo: _____

Prega palmar única completa () Incompleta () _____ Prega única no 5º dedo ()

Hipoplasia da falange média do 5ª dedo () Clinodactilia () dedo: _____

Acavalgamento dos dedos () Descrever: _____

Deformidade por redução do membro superior () Amelia () Focomelia ()

Ausência congênita (total ou parcial) dos dedos () Da mão () Do antebraço ()

Do braço ()

Obs.: _____

B. Membros Inferiores:

Pés grandes () Pequenos () Polidactilia () Tipo: _____

Sindactilia cutânea () Óssea () Dedos: _____

Pé torto congênito () Cavo () Calcâneo () Equino () Varo () Pé plano ()

Distância aumentada entre o hálux e o segundo artelho ()

Sulco Plantar entre o hálux e o segundo artelho ()

Deformidade por redução do membro inferior () Amelia () Focomelia ()

Ausência congênita (total ou parcial de dedos) ()

Obs.: _____

C. Articulações:

Limitação articular _____

Hiperextensibilidade articular ()

Contratura generalizada por flexão das articulações dos membros ()

Luxação congênita () Obs.: _____

13 Genitália Externa

Ambígia () Criptorquidia () Testículo retrátil () Hipoplasia dos grandes lábios ()

Hipertrofia do clitóris () Hidrocele congênita ()

Hipospádia: Balanoprepucial () Penoescrotal () Perineal () Epispádia ()

Fimose ()

Obs.: _____

14. Tecido Celular Subcutâneo

Desenvolvimento: Médio () Escasso () Abundante () Ausente ()

Turgor firme () Frouxo () Pastoso ()

Edema das mãos () Pés () Outro: _____

Gânglios _____

Obs.: _____

15. Musculatura

Nomotrófica () Hipotrófica () Hipertrófica ()

Normotônica () Hipotônica () Hipertônica ()

Força muscular normal () Diminuída () Aumentada () Agenesia muscular congênita ()

Obs.: _____

16. Pele e Anexos

Pigmentação cutânea: Normal () Aumento generalizado () Diminuição generalizada ()

Albinismo total () Parcial () Vitiligo ()

Manchas café-com-leite () tipo _____

Manchas peri-orais () Outras manchas () Local: _____ Hemangiomas ()

Telangiectasias () Alopecia generalizada () Parcial () Hirsutismo () Local: _____

Dismorfismo ungueal () Tipo _____ Dos pés () Tumorações ()

Obs.: _____

Exames Neurológicos

Face: _____

Motricidade: _____

Sensibilidade: _____

Coordenação: _____

Movimentos involuntários: _____

Equilíbrio: _____

Linguagem: _____

Reflexos: _____

Nervos Cranianos: _____

Manifestações neuro-vegetativas: _____

Resumo dos Achados

Impressão Diagnóstica

Exames Solicitados

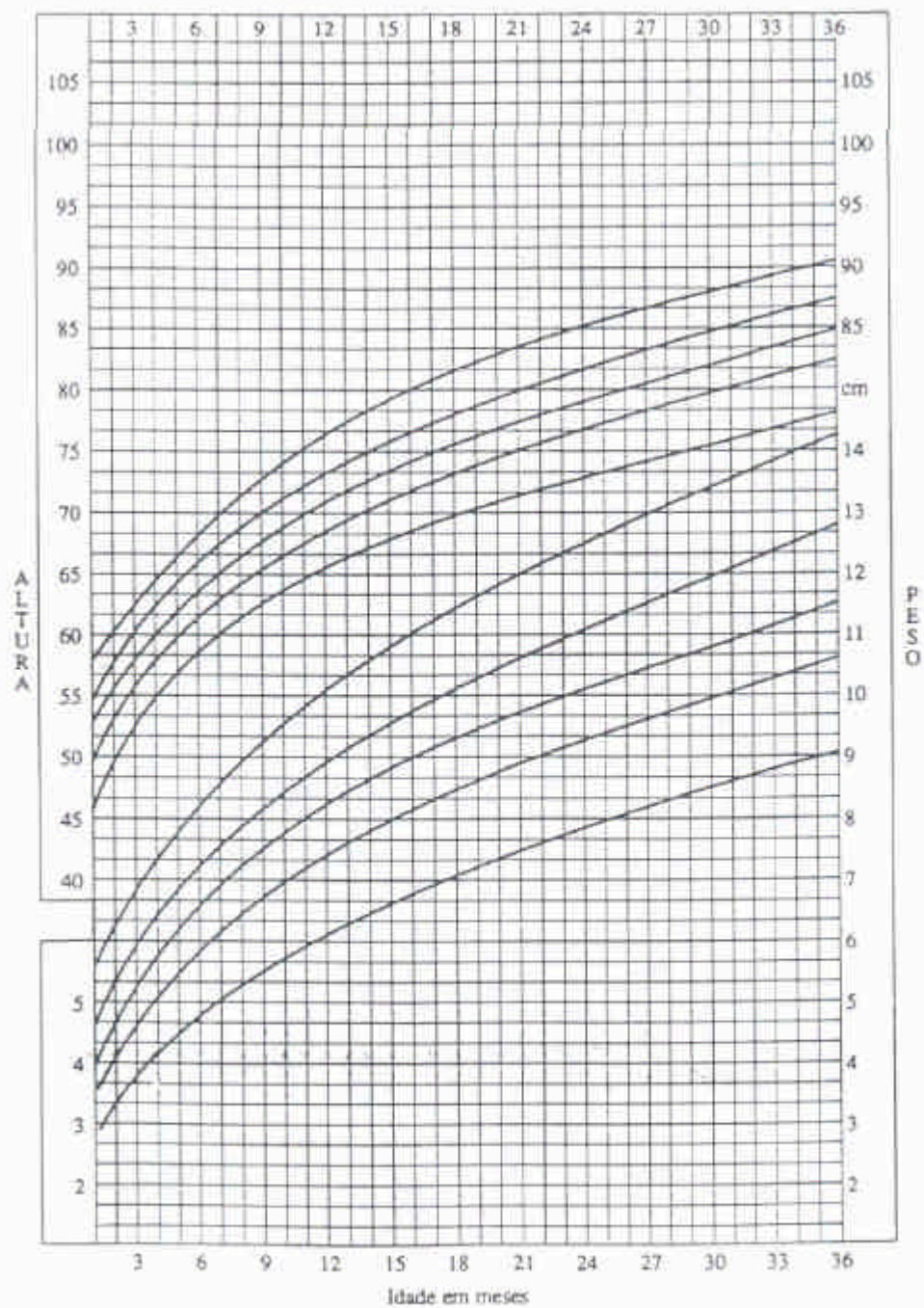
Orientação

Médico Responsável: _____

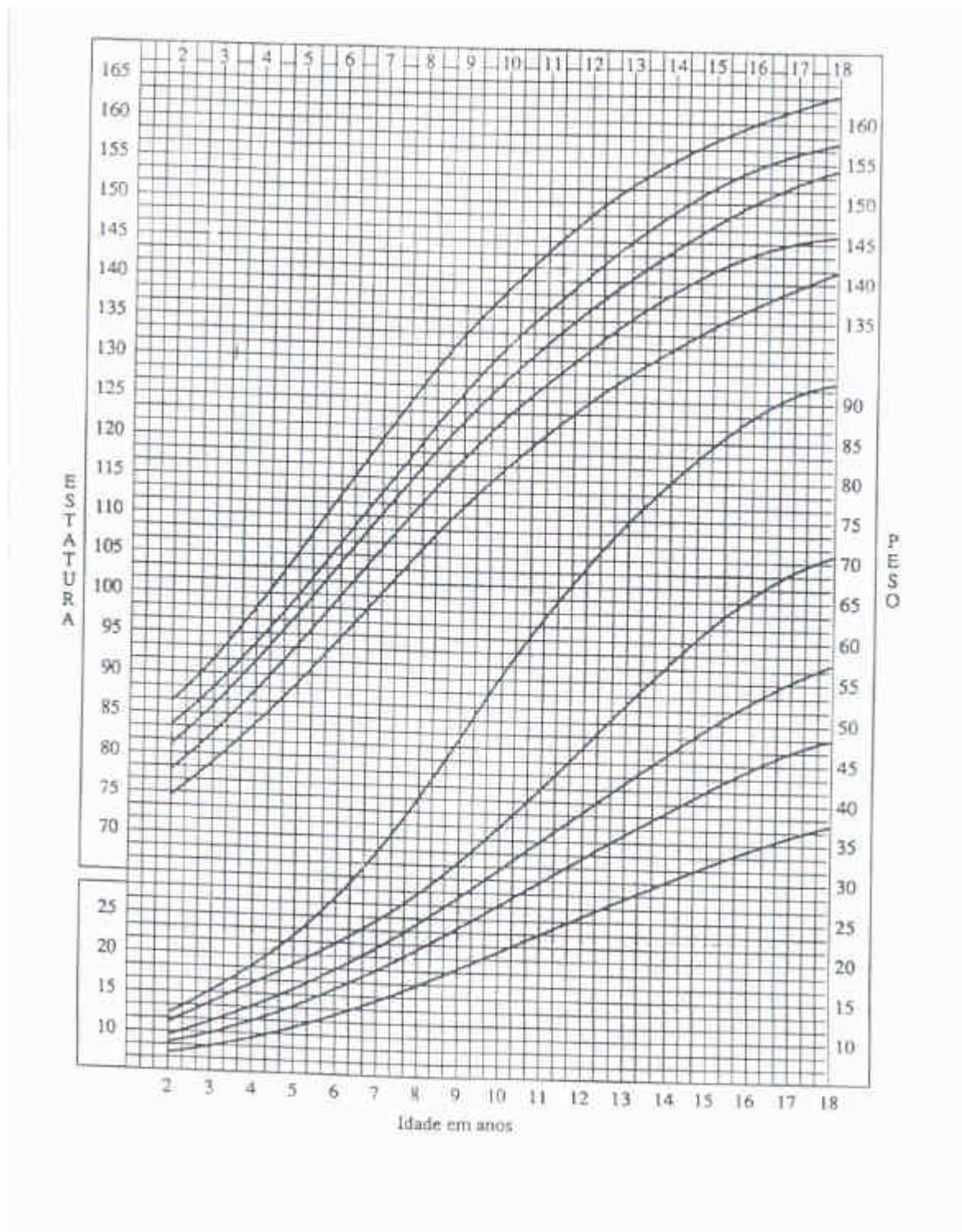
Data: ____/____/____

Resultados de Exames:

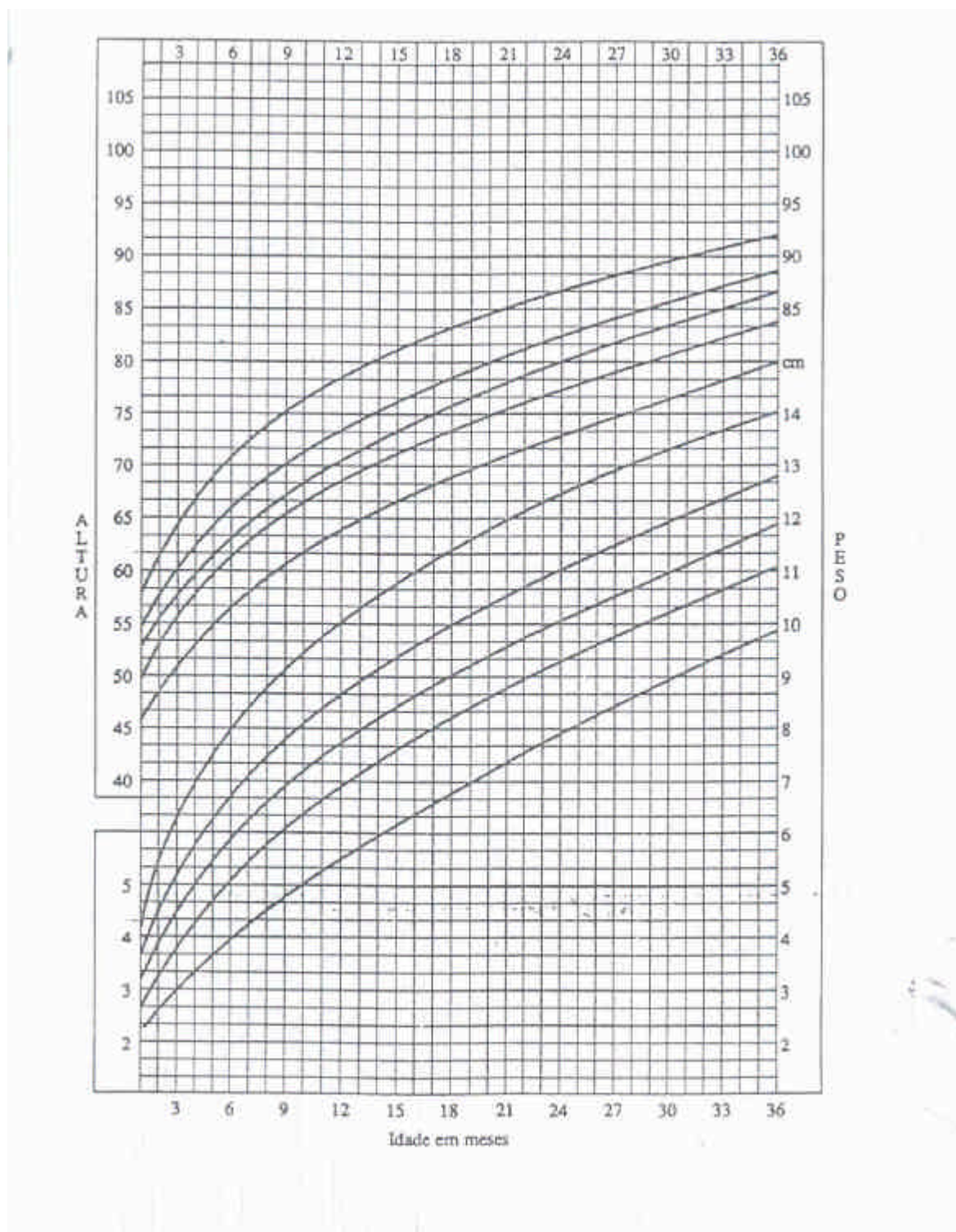
ANEXO 4 – Curva de crescimento de meninos com Síndrome de Down (1-36 meses), segundo CRONK et al., 1988.



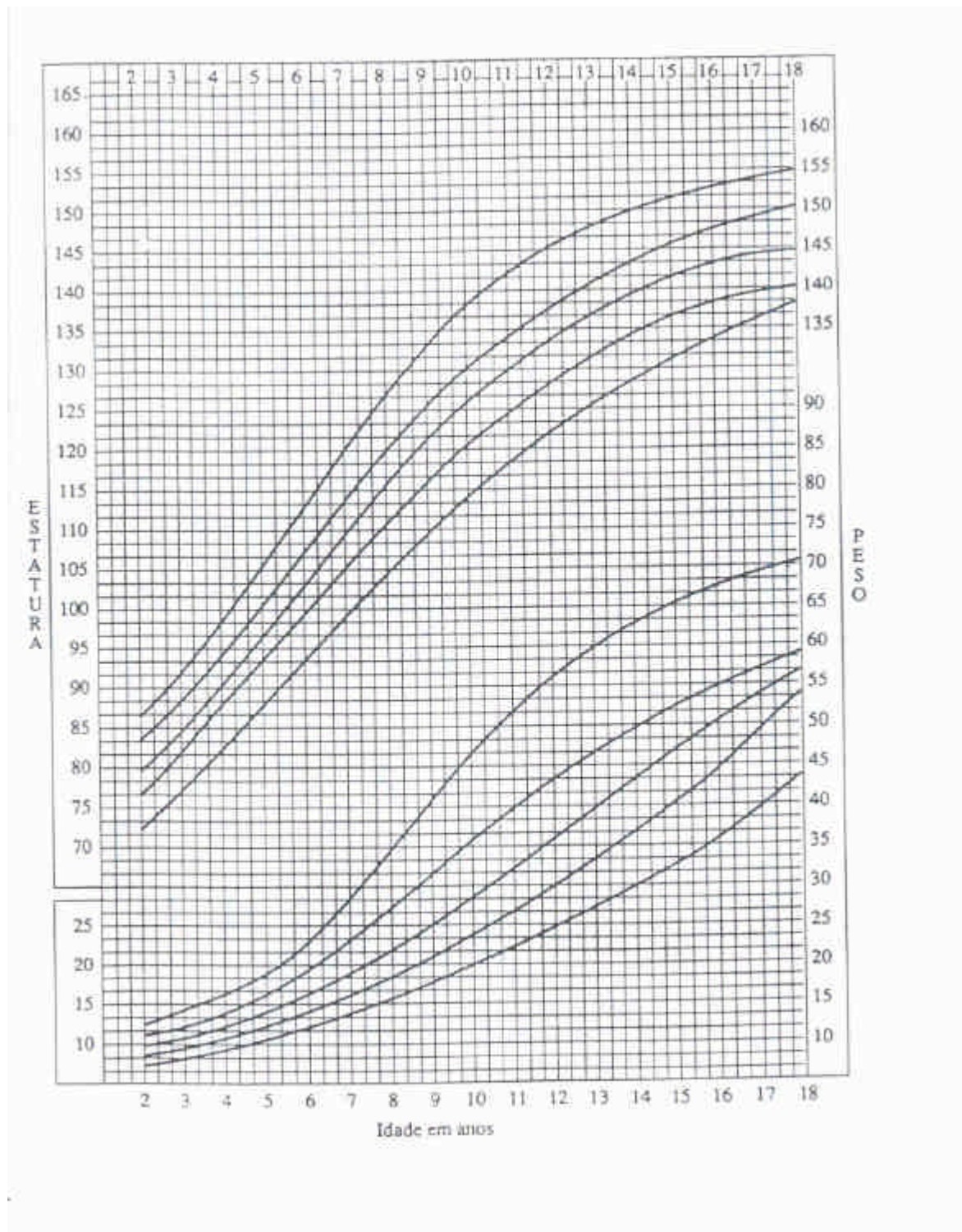
ANEXO 5 – Curva de crescimento de meninos com Síndrome de Down (2-18 anos), segundo CRONK et al., 1988



ANEXO 6 – Curva de crescimento de meninas com Síndrome de Down (1-36 meses), segundo CRONK et al., 1988



ANEXO 7 – Curva de crescimento de meninas com Síndrome de Down (2- 18 anos), segundo CRONK et al., 1988



ANEXO 8 – Velocidade de crescimento (cm/mês) padrão para pacientes com Síndrome de Down, segundo sexo e idade, adaptada de TANNER & DAVIES, 1985 e CRONK et al., 1988.

Idade(meses)	Velocidade Meninos	Idade(meses)	Velocidade Meninas
1-36	0,84	1-36	0,86
37-144	0,55	37-120	0,50
145-204	0,19	121-204	0,22

ANEXO 9 – Características da amostra estudada.

N	Sexo	M1 Idade	M2 Idade	M3 Idade	Cardiopatía	Cariótipo
1	F	87	96	100	N	47,XX+21
2	M	45	51	55	N	47,XY+21
3	M	1	7	10	S	47,XY+21
4	M	1	12	29	S	46,XY-21+ t(21/21)
5	M	136	139	144	N	47,XY+21
6	F	30	37	55	N	47,XX+21
7	M	22	33	40	N	47,XY+21
8	F	120	131	138	N	47,XX+21
9	M	2	14	19	N	47,XY+21
10	F	16	22	29	N	47,XX+21
11	F	5	10	16	N	47,XX+21
12	M	3	10	15	N	47,XY+21
13	F	12	16	21	N	47,XX+21
14	F	12	16	22	N	47,XX+21
15	M	46	49	57	N	47,XY+21
16	M	7	12	21	N	47,XY+21
17	M	2	8	15	N	47,XY+21
18	F	48	51	58	N	47,XX+21
19	F	37	49	54	S	47,XX+21
20	M	10	15	29	S	47,XY+21
21	F	2	8	14	S	47,XX+21
22	M	1	8	16	S	47,XY+21
23	F	8	18	20	S	47,XX+21
24	F	1	6	9	S	47,XX+21
25	M	69	77	84	N	47,XY+21
26	M	6	13	16	N	47,XY+21
27	F	121	124	127	N	47,XX+21
28	M	3	13	18	N	47,XY+21
29	F	2	20	25	N	47,XX+21
30	F	43	49	56	N	47,XX+21
31	F	32	42	49	N	47,XX+21
32	M	2	15	21	N	47,XY+21
33	M	58	75	85	N	47,XY+21
34	F	5	17	35	S	47,XX+21

N: Número do paciente, F: sexo feminino, M: sexo masculino, idade: meses, M1, M2, M3: momentos do estudo.

ANEXO 9 – Características da amostra estudada (continuação)

N	Sexo	Idade M1	Idade M2	Idade M3	Cardiopatia	Cariótipo
35	F	2	20	38	S	47,XX+21
36	F	2	17	29	N	47,XX+21
37	F	19	32	37	N	47,XX+21
38	F	3	8	24	N	47,XX+21
39	M	88	104	109	N	47,XY+21
40	M	27	36	42	N	46,XY t(13/21)
41	M	7	14	20	N	47,XY+21
42	F	20	26	37	N	47,XX+21
43	F	9	12	18	N	47,XX+21

N: Número do paciente, F: sexo feminino, M: sexo masculino, idade: meses M1< M2, M3: momentos do estudo.

ANEXO 10 – Dados laboratoriais de tiroxina (T4L, ensaios quimioluminescente e radioimunoensaio*) e tireotrofina (TSH, ensaios imunorradiométrico** e quimioluminescente) da amostra estudada.

N	M1 T4L	M1 TSH	M1 Diagnóstico	M3 T4L	M3 TSH	M3 Diagnóstico
1	1,70*	1,55**	N	1,70	2,07	N
2	1,28*	2,89**	N	1,70	2,44	N
3	1,22*	2,37	N	1,30	3,10	N
4	2,00*	1,94**	N	1,60	2,71	N
5	1,20	1,79	N	1,10	2,69	N
6	1,67*	5,52	HC	0,96	5,15	HC
7	1,20	8,25	HC	0,90	9,55	HC
8	1,23*	9,66	HC	1,40	4,91	HC
9	1,90*	7,61**	HC	1,70	5,63	HC
10	1,50*	4,33	HC	1,10	5,48	HC
11	1,30	14,20	HC	1,30	13,90	HC
12	1,00	11,60	HC	1,40	12,20	HC
13	1,50	7,41	HC	1,00	8,34	HC
14	1,70	4,14	HC	1,30	6,10	HC
15	1,40	8,28	HC	1,60	13,00	HC
16	1,00	9,50	HC	0,94	5,51	HC
17	1,60	4,99	HC	1,10	6,60	HC
18	1,30	4,44	HC	1,10	5,33	HC
19	1,44*	5,04	HC	1,60	6,99	HC
20	1,20*	5,63	HC	1,30	5,45	HC
21	1,40	6,01	HC	1,30	11,70	HC
22	1,60	5,22	HC	1,50	9,31	HC
23	1,40	9,50	HC	1,60	5,71	HC
24	0,77	6,56	HA	0,50	7,91	HA
25	0,65	2,95	HÁ	0,20	0,72	HÁ
26	2,17*	2,94**	Hiper	2,40	3,90	Hiper
27	0,24	7,50	HA	1,20	4,28	HA
28	0,90*	2,05	N	1,10	4,56	HC
29	1,50*	3,72	N	1,10	4,62	HC
30	1,00	3,59	N	1,20	5,58	HC
31	1,10	2,87	N	1,60	4,90	HC

N; Número do paciente, M1, M2, M3: momentos do estudo, N: função tireoidiana normal, HC: hipotireoidismo compensado, HÁ: Hipotireoidismo adquirido, Hiper: hipertireoidismo.

ANEXO 10 – Dados laboratoriais de tiroxina (T4L, ensaios quimioluminescente e radioimunoensaio*) e tireotrofina (TSH, ensaios imunorradiométrico** e quimioluminescente) da amostra estudada (continuação)

N	M1 T4L	M1 TSH	M1 Diagnóstico	M3 T4L	M3 TSH	M3 Diagnóstico
32	1,40	3,94	N	1,20	7,62	HC
33	1,60	7,95	HC	1,30	1,42	N
34	1,43	5,70	HC	1,10	2,61	N
35	0,85	6,47	HC	1,20	3,31	N
36	1,35	11,80	HC	1,50	3,05	N
37	1,20	10,40**	HC	1,10	2,52	N
38	1,50	12,10	HC	1,20	2,40	N
39	1,50*	4,87	HC	1,50	2,27	N
40	1,90	4,41	HC	1,70	2,63	N
41	1,30	4,41	HC	1,20	3,85	N
42	1,80	7,22	HC	1,40	3,52	N
43	1,10	4,22	HC	1,10	3,65	N

N; Número do paciente, M1, M2, M3: momentos do estudo, N: função tireoidiana normal, HC: hipotireoidismo compensado, HÁ: hipotireoidismo adquirido, Hiper: hipertireoidismo.

ANEXO 11 – Dados de estatura (cm), peso (kg) e velocidade de crescimento (cm/mês) da amostra estudada

N	M1 Estatura	M1 Peso	M2 Estatura	M2 Peso	M3 Estatura	M3 Peso	Vi	Vf
1	105,0	17,5	109,0	19,0	112,0	19,0	0,44	0,75
2	90,0	13,0	95,5	13,5	96,0	14,0	0,91	0,13
3	50,0	2,9	61,0	7,4	64,0	7,3	1,83	1,00
4	61,0	5,1	72,5	7,1	84,5	10,7	1,05	0,70
5	125,0	29,4	126,0	30,0	128,0	29,0	0,33	0,40
6	87,0	11,0	89,0	12,0	104,0	15,0	0,29	0,83
7	78,5	10,2	86,0	12,3	90,5	13,0	0,79	0,64
8	134,0	48,5	135,0	50,0	140,0	54,5	0,09	0,64
9	61,5	5,4	72,5	8,3	78,0	9,5	0,92	1,10
10	78,0	11,4	83,0	12,0	86,0	12,0	0,83	0,33
11	66,0	7,1	73,0	9,8	77,0	11,7	1,40	0,67
12	52,0	3,3	68,0	6,4	72,0	8,5	2,29	0,57
13	67,0	6,7	71,5	8,0	76,0	9,0	1,13	0,90
14	70,0	7,8	72,5	8,2	78,0	9,8	0,63	0,92
15	87,3	13,5	90,5	13,0	93,0	13,7	1,07	0,42
16	62,0	6,7	65,5	7,8	71,0	10,0	0,70	1,30
17	49,5	3,5	63,5	6,1	68,0	7,3	2,33	0,64
18	91,0	14,0	93,0	16,0	98,0	16,5	0,66	0,71
19	85,0	9,5	89,0	10,5	90,0	10,0	0,33	0,20
20	67,0	4,8	70,0	5,1	78,5	7,5	0,60	0,60
21	55,0	3,8	60,0	4,8	66,0	5,3	0,83	1,00
22	49,0	2,8	63,0	6,2	75,5	8,3	2,00	1,56
23	65,0	6,4	75,0	7,8	76,5	8,4	1,00	0,50
24	45,0	2,3	50,0	4,2	52,0	5,5	1,00	0,50
25	103,0	15,5	104,0	16,5	107,0	17,0	0,13	0,43
26	69,0	7,3	74,0	7,80	74,8	8,3	0,71	0,26
27	123,0	36,0	125,0	38,0	126,0	39,0	0,67	0,33
28	62,5	7,40	74,0	10,6	82,0	12,0	1,15	2,00
29	56,6	5,3	76,0	10,2	85,0	12,4	1,08	0,64
30	87,0	12,0	93,0	13,0	95,5	14,0	1,50	0,36
31	89,0	13,2	97,0	14,0	99,5	18,0	0,80	0,36

N: número do paciente, M1, M2, M3: momentos do estudo, Vi: velocidade inicial, Vf: velocidade final

ANEXO 11 – Dados de estatura (cm), peso (kg) e velocidade de crescimento (cm/mês) da amostra estudada (continuação)

N	M1 Estatura	M1 Peso	M2 Estatura	M2 Peso	M3 Estatura	M3 Peso	Vi	Vf
32	58,0	5,9	72,5	8,5	76,5	9,5	1,12	0,67
33	98,7	14,0	105,0	19,5	112,0	19,0	0,37	0,70
34	54,0	3,5	68,0	9,6	89,0	15,0	1,17	0,98
35	52,0	3,7	78,0	9,5	87,0	10,2	1,05	0,38
36	54,5	4,4	73,0	8,6	82,0	11,0	1,23	0,64
37	78,0	10,7	82,0	12,0	89,0	13,0	0,31	1,40
38	59,0	5,9	71,0	9,1	78,5	13,0	2,40	0,47
39	108,0	16,0	116,0	18,0	117,5	20,0	0,50	0,40
40	85,0	10,0	90,0	11,5	92,0	13,0	0,56	0,33
41	68,5	7,7	76,5	8,8	80,5	9,0	1,14	0,67
42	71,0	8,7	76,5	9,6	88,0	15,0	0,92	1,05
43	68,0	8,8	8,2	8,8	75,5	10,0	1,5	0,50

N: número do paciente, M1, M2, M3: momentos do estudo, Vi: velocidade inicial, Vf: velocidade final

ANEXO 12 – Escore Z da amostra estudada.

N	M1 Z E/I	M1 Z P/I	M2 Z E/I	M2 Z P/I	M3 Z E/I	M3 Z P/I
1	-3,03	-1,73	-2,88	-1,68	-2,63	-1,86
2	-2,66	-1,74	-2,13	-1,89	-2,49	-1,90
3	-1,86	-2,10	-3,18	-0,97	-3,64	-2,29
4	2,62	1,21	-1,33	-3,01	-1,49	-1,95
5	-2,92	-1,24	-2,92	-1,28	-2,89	-1,66
6	-0,70	-0,77	-1,50	-1,52	-0,39	-1,07
7	-0,71	-1,51	-1,83	-0,72	-1,82	-1,36
8	-0,63	1,92	-1,33	1,39	-1,19	1,47
9	1,33	0,27	-2,1	-2,21	-1,72	-1,79
10	-0,29	0,87	-0,53	0,33	-0,77	-0,63
11	0,74	0,50	0,44	0,82	-0,62	1,14
12	-3,44	-2,82	-2,13	-3,20	-2,61	-2,18
13	-2,58	-2,70	-2,46	-2,15	-2,45	-1,96
14	-1,52	-1,70	-2,13	-1,98	-2,09	-1,44
15	-3,43	-1,54	-3,04	-2,01	-3,38	-2,17
16	-2,80	-1,70	-3,93	-2,32	-4,38	-1,62
17	-3,34	-1,97	-2,82	-2,78	-4,02	-3,27
18	-2,63	-1,15	-2,52	-0,22	-2,14	-0,46
19	-2,56	-3,2	-3,25	-3,26	-3,58	-3,76
20	-2,51	-4,84	-3,31	-5,29	-3,22	-4,32
21	-0,73	-1,29	-3,35	-3,59	-3,66	-4,31
22	-2,27	-2,18	-3,00	-2,68	-1,70	-2,48
23	-1,50	-1,93	-1,93	-2,59	-2,03	-2,33
24	-3,72	-2,88	-6,03	-3,45	-6,75	-3,14
25	-2,42	-2,06	-2,92	-2,07	-2,89	-2,22
26	0,44	-0,56	-1,18	-2,52	-1,94	-2,48
27	-2,31	0,37	-2,24	0,46	-2,31	0,43
28	0,53	1,57	-1,18	0,17	-0,13	0,43
29	-0,07	0,84	-2,18	-0,83	-2,05	-0,95
30	-2,95	-2,00	-2,26	-1,81	-2,50	-1,67
31	-0,56	-0,14	-0,24	-0,67	-0,67	0,79
32	-0,03	0,90	-2,43	-2,18	-2,67	-2,01

N: número do paciente, M1, M2, M3; momentos do estudo, Z:E/I: escore Z estatura para idade, Z P/I: escore Z peso para idade

ANEXO 12 – Escore Z da amostra estudada (continuação).

N	M1 Z E/I	M1 Z P/I	M2 Z E/I	M2 Z P/I	M3 Z E/I	M3 Z P/I
33	-2,23	-2,09	-2,55	-0,71	-1,98	-1,52
34	-3,88	-3,77	-3,93	-0,90	-1,5	0,42
35	-1,98	-1,51	-1,91	-2,63	-2,20	-2,82
36	-0,94	-0,41	-2,28	-1,77	-1,93	-1,39
37	-1,26	-0,26	-3,63	-1,95	-1,5	-0,85
38	-0,22	0,58	0,72	0,97	-1,87	-0,68
39	-2,99	-2,76	-2,60	-2,58	-2,65	-2,17
40	-0,91	-2,33	-1,29	-1,96	-1,75	-1,52
41	-0,37	-0,66	-0,66	-1,74	-1,18	-2,31
42	-3,77	-2,08	-2,93	-2,13	-1,76	0,37
43	-0,90	-0,37	-0,64	-0,69	-1,77	-0,71

N: número do paciente, M1, M2, M3; momentos do estudo, Z:E/I: escore Z estatura para idade, Z P/I: escore Z peso para idade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thyroid dysfunction occurs more frequently in patients with Down syndrome (DS) than in the general population. Studies on physical growth in children with DS and thyroid dysfunction are controversial; some report lower growth rates in patients with compensated hypothyroidism while others do not confirm these findings. Therefore, the assessment and monitoring of thyroid function and physical growth in children with DS are of great importance. The purpose of the present study was to investigate the frequency and development of thyroid dysfunction, to assess weight/height changes, and compare weight and height percentiles, growth rate and both E/I and P/I Z-scores in DS patients with and without thyroid dysfunction.

CASES AND METHODS: This study included 43 children, who were diagnosed as having DS at the Genetic Counseling Service, UNESP-Botucatu, between 1996 and 2000. The patients were followed up from 9 to 36 months. Thyroid function was assessed by measuring the levels of thyroxin and thyrotrophin at the beginning and at the end of the study while weight and height were assessed at the beginning, halfway and at the end of the study. According to the diagnosis of thyroid function at the end of the study, the patients were assigned either to the normal group or the dysfunction group.

RESULTS: The study sample was homogeneous regarding sex. Seventy-two percent of the patients were less than 3 years of age and 23% displayed acyanogenic cardiopathy. Free trisomy of chromosome 21 occurred in 98% of the cases. At the beginning of the study, 67.4% of the patients showed compensated hypothyroidism, 7% exhibited acquired hypothyroidism and one had hyperthyroidism. At the end of the study, 53.5% of hypothyroidism was observed while the frequency of the remaining disorders remained unchanged. Of the 29 cases of compensated hypothyroidism observed at the beginning of the study, 11 developed into euthyroidism, and of the 10 cases of normal thyroid function observed at the beginning, five developed into compensated hypothyroidism. During the study, no case developed into acquired hypothyroidism or hyperthyroidism. In the majority of the patients (>80%), height and weight measurements remained between percentiles 5

and 95 throughout the study. In the group with thyroid dysfunction, 26% of the patients showed decreased height percentiles during the study, whereas in the normal group this was observed in only one patient (6.3%). Weight percentile decreased in 29.6% of the dysfunction group and in 12.5% of the normal group. At the beginning of the study, 44% of the patients with thyroid dysfunction and 25% of the normal group displayed a growth rate lower than the standard rate in patients with DS, but this difference was not significant. At the end of the study, 52% of the patients from both groups showed a growth rate lower than the standard rate. Interquartile amplitude of E/I Z scores was lower in the dysfunction group than in the normal group at the second moment of the study with a significant difference. Interquartile amplitude of P/I Z scores was higher in the dysfunction group than in the normal group at the three moments assessed but the difference was not significant. Approximately 2/3 of the patients with thyroid dysfunction exhibited E/I Z scores lower than -2 at the second and third moments. In the normal group, 68% of the patients showed E/I Z scores lower than -2 at the second moment, but only 38% of them did it at the end of the study. As for weight, acceptable values of P/I Z score, between -2 and $+2$, showed a decreasing frequency in the dysfunction group (74% at the beginning and 52% at the end), whereas in the normal group the opposite was observed (63% at the beginning and 75% at the second and third moments).

CONCLUSION:- It was concluded that, in our patients with DS, thyroid dysfunction, basically represented by compensated hypothyroidism, is frequent and interferes with the physical growth of the children. Z score seemed to be the best method to monitor and early detect growth disorders in children with DS, specially those with thyroid dysfunction, because, in this sample, it was the method detected the highest rate of changes as compared with the percentile curves and growth rate which are the tools classically used to assess growth. We suggest that thyroid function should be periodically assessed in all children with DS and that their growth should be monitored by using Z score in order to provide them with early guidance and adequate treatment and so improve their prognosis.