



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Luiza Siqueira Rabelo Bastos**

**Disfunção dos hormônios tireoidianos e repercussões no  
crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes  
com Síndrome de Down: revisão sistemática.**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, obtenção do título de Mestre em  
Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca

**Botucatu**

**2020**

Luiza Siqueira Rabelo Bastos

Disfunção dos hormônios tireoidianos e  
repercussões no crescimento e desenvolvimento  
em crianças e adolescentes com Síndrome de  
Down: revisão sistemática.

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina, Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca.

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bastos, Luiza Siqueira Rabelo.

Disfunção dos hormônios tireoidianos e repercussões  
no crescimento e desenvolvimento em crianças e  
adolescentes com Síndrome de Down : revisão sistemática  
/ Luiza Siqueira Rabelo Bastos. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual  
Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina  
de Botucatu

Orientador: Cátia Regina Branco da Fonseca  
Capes: 40101088

1. Síndrome de Down. 2. Hormônios tireoidianos.  
3. Hipotireoidismo. 4. Crianças. 5. Adolescentes.  
6. Crescimento e desenvolvimento.

Palavras-chave: Crescimento; Desenvolvimento;

Hipotireoidismo; Síndrome de Down.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus, em primeiro lugar, por sua infinita bondade e misericórdia, que sempre possibilitou realização de sonhos da minha vida e me deu força e determinação para mais essa conquista.

Agradeço imensamente aos meus pais, Sérgio Adriano e Eliane, que com todo amor e carinho, me incentivaram e sempre foram exemplo de dedicação, respeito, luta e conquista. À vocês, todo meu amor e agradecimento pela pessoa que tenho me tornado com ricos valores e princípios.

Ao meu marido Luan, meu companheiro, meu braço direito e meu incentivador número um. Sou grata por toda sua dedicação em me ajudar a ser uma pessoa e profissional melhor a cada dia.

À minha irmã, Adriana, que sempre acreditou no meu potencial. Quem sempre tem as palavras certas para me motivar e me faz ser uma pessoa melhor. Meu exemplo, meu ombro amigo e acolhedor.

À FMB, por todo carinho cativado, pelos profissionais que encontrei em minha caminhada e por esse orgulho que tenho de dizer que fui e sempre serei uma pediatra de Botucatu. Gratidão aos pediatras formados em 2020, que são meus amigos e exemplos de profissionais tão dedicados e amados por mim.

Agradeço por todos que estiveram comigo nessa jornada, por amigos e familiares que sempre me motivaram e me ensinaram a cada dia. Hoje, sou um pedacinho de cada um que a vida me apresentou.

Agradeço ainda ao meu colega Ronny Rodrigues Correia e a querida Prof. Dra Vânia dos Santos Nunes Nogueira pelos ensinamentos técnicos, científicos e apoio ao trabalho.

Não menos importante, agradeço a doce bibliotecária Darcila de Fátima Bozoni pela paciência e empenho nas buscas e formulações de estratégias.

Que o amor de Deus me ajude a ser uma pessoa melhor nessa jornada da vida e que eu continue trilhando o meu caminho com a melhor dedicação que há em mim.

## ***AGRADECIMENTO ESPECIAL***

Agradeço com todo reconhecimento à pessoa que mais me motivou e me deu a possibilidade de realizar este trabalho, minha admirada Professora Cátia. Desde o primeiro contato já me encantei pela pediatra exemplar que é, pelo ser humano de luz e tão abençoado por Deus. Estimo muito pela sua pessoa, seu trabalho e jamais vou conseguir expressar tamanha gratidão por toda caminhada ao seu lado com tantas oportunidades concebidas a mim. Amada Professora Dra Cátia Regina Branco da Fonseca, deixo aqui meus sinceros votos de reconhecimento. Que eu me espelhe cada dia mais no teu trabalho e me torne uma profissional tão humana e dedicada como você.

## ***DEDICATÓRIA***

Dedico este trabalho a todos os pacientes que passaram por mim nesta caminhada. Vocês que me motivam e necessitam do melhor que há em mim. Por vocês que quero continuar aprendendo e me renovando a cada dia em busca do meu melhor.

A todas as crianças e famílias que confiam em mim e que me trazem os mais sinceros sorrisos, choros e anseios. Vocês me fazem amar a pediatria todos os dias.

Obrigada por todos os ensinamentos. Que privilégio ser médica de seres tão abençoados e cativantes.

## RESUMO

BASTOS, RSL. **Disfunção dos hormônios tireoidianos e repercussões no crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes com Síndrome de Down: revisão sistemática**. 2020. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

A síndrome de Down é uma alteração genética presente na espécie humana e decorrente de uma alteração cromossômica (trissomia do cromossomo 21), e as disfunções tireoidianas são frequentes nas crianças com a síndrome, sendo as suas repercussões ainda motivo de estudos, assim, objetivamos revisar na literatura eventuais repercussões à saúde no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes com síndrome de Down associadas às disfunções tireoideanas, principalmente ao hipotireoidismo **Método:** Revisão sistemática de estudos com crianças com síndrome de Down e disfunções tireoidianas, através das bases de dados CINAHL (*Cumulative index to nursing and allied health literature*), Cochane Library, Embase, Lilacs (Bireme), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scielo, Scopus e Web of Science. **Resultados:** Foram encontrados 20064 estudos, dos quais 7 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo, então, 3 estudos considerados para a revisão sistemática. Alterações no crescimento relacionados ao nível elevado de hormônio estimulador da tireoide (TSH), refletindo tanto hipotireoidismo manifesto quanto o hipotireoidismo subclínico foram encontrados nos estudos, com significância estatística, havendo relação quanto ao uso precoce da L-tiroxina ( $p < 0,001$ ) e melhorias no crescimento quanto ao ganho de peso, estatura e perímetro cefálico das crianças. **Conclusão:** O hipotireoidismo manifesto e subclínico tem aumentada prevalência em crianças com síndrome de Down e os estudos demonstraram alterações positivas, quando o tratamento adequado é instituído à estas crianças, sobre o aumento na velocidade de crescimento, aumento proporcional ao crescimento no ganho de peso e redução do Índice de massa corporal (IMC), principalmente quando este ocorre em idades precoces, ainda no primeiro ano de vida.

**Palavras-chave:** Hipotireoidismo, Hormônios Tireóideos, Síndrome de Down, Tiroxina.

## **ABSTRACT**

**BASTOS, RSL. Thyroid hormone dysfunction and repercussions on growth and development in children and adolescents with Down syndrome: systematic review.** 2020. 48 f. Dissertation (Master's Degree) - Botucatu School of Medicine, Paulista State University, Botucatu, 2020.

Down syndrome is a genetic alteration present in the human species and resulting from a chromosomal alteration (trisomy of chromosome 21), and thyroid dysfunctions are frequent in children with the syndrome, and its repercussions are still the subject of studies, so we aim to review in the literature, possible health repercussions on the growth and development of children and adolescents with Down syndrome associated with thyroid dysfunction, especially hypothyroidism  
Method: Systematic review of studies with children with Down syndrome and thyroid dysfunction, using the CINAHL databases (Cumulative index to nursing and allied health literature), Cochane Library, Embase, Lilacs (Bireme), via Virtual Health Library (VHL), PubMed, Scielo, Scopus and Web of Science.  
Results: 20064 studies were found, of which 7 articles were selected for reading in full, and then 3 studies were considered for systematic review. Changes in growth related to the elevated level of thyroid stimulating hormone (TSH), reflecting both overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism were found in the studies, with statistical significance, with relation to the early use of L-thyroxine ( $p < 0.001$ ) and improvements growth in weight gain, height and head circumference of children.  
Conclusion: Overt and subclinical hypothyroidism has increased prevalence in children with Down syndrome and studies have shown positive changes, when appropriate treatment is instituted for these children, on the increase in the speed of growth, increase proportional to the growth in weight gain and reduction in the Body Mass Index (BMI), especially when it occurs at an early age, even in the first year of life.

**Keywords:** Hypothyroidism, Thyroid Hormones, Down Syndrome, Thyroxine.

# SUMÁRIO

Agradecimentos .....	1
Agradecimento especial .....	2
Dedicatória .....	3
Resumo .....	4
Abstract .....	5
1. Introdução .....	8
2. Objetivo.....	13
2.1 Geral.....	13
2.2 Específicos .....	13
3. Método.....	14
3.1 Tipo de estudo.....	14
3.2 Local.....	14
3.3 Paciente, exposição, grupo controle e objetivo .....	14
3.4 Critério para considerar estudos.....	15
3.4.1 Tipo de estudo incluído .....	15
3.4.2 Critério de inclusão.....	15
3.4.3 Critério de exclusão.....	15
3.4.4 Tipos de Participantes.....	15
3.4.5 Tipos de Prognóstico.....	16
3.4.6 Tipos de desfechos a serem avaliados .....	16
3.5 Métodos para identificação dos estudos.....	16
3.5.1 Base de dados eletrônicas .....	16
3.6 Cálculos do tamanho da amostra .....	17
3.7 Seleção dos estudos .....	17
3.8 Extração de dados.....	17
3.9 Avaliação do risco de viés .....	17
3.10 Resumos dos achados e força de evidência .....	18
3.11 Análise dos dados .....	18
3.12 Resumo dos achados e qualidade de evidência .....	18
4. Resultados.....	19
4.1 Estudos excluídos .....	19
4.2 Estudos incluídos .....	19

4.3	Avaliação do risco de viés .....	21
4.4	Análise descritiva dos estudos .....	21
6.	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
7.	Referências bibliográficas.....	34
8.	Anexos.....	38

## **1. Introdução**

A Síndrome de Down (SD) é uma alteração genética presente na espécie humana e decorrente de uma alteração cromossômica. Sua primeira descrição como um quadro clínico ocorreu em 1866, pelo médico pediatra inglês John Langdon Down. Em 1958, o francês Jérôme Lejeune e a inglesa Pat Jacobs descobrem a origem cromossômica, passando a ser considerada uma síndrome genética, nomeando de Síndrome de Down ou Trissomia 21 (T21), em homenagem a John Down (LEJEUNE, 1979; PATTERSON e COSTA 2005).

A National Down Syndrome Society (NDSS) informa que aproximadamente um em cada 700 bebês nos Estados Unidos nasce com síndrome de Down, cerca de 6.000 por ano (NDSS, 2020). Não diferente, no Brasil, estima-se que a cada 700 nascimentos ocorre 1 caso de trissomia do 21, somando em torno de 300 mil pessoas com a síndrome, independente de etnia, gênero ou classe social (MALT *et al.*, 2013). Considerada portanto, a desordem cromossômica de ocorrência mais comum, e é importante causa de retardo mental (OLIVEIRA *et al.*, 2002). A presença do cromossomo 21 extra na constituição genética determina características físicas específicas e diferentes graus de atraso no desenvolvimento, porém que, a partir de adequada assistência e estimulação multiprofissional pode permitir a aquisição de habilidades de desenvolvimento apropriadas, com a inclusão social e escolar (BRASIL, 2012; NIEGAWA *et al.*, 2018; SBP, 2020).

Há um conjunto de alterações associadas à SD que exigem especial atenção e exames específicos para sua detecção, sendo as mais frequentes: cardiopatia congênita, alterações oftalmológicas, auditivas, do sistema digestório, endocrinológica, do aparelho locomotor, neurológicas, hematológicas e ortodônticas (BRASIL, 2012, SBP 2020).

### **1.1 Hormônios tireoidianos e as disfunções tireoidianas**

A síntese e secreção dos hormônios tireoideanos (HT) é primorosamente regulada por um sistema de feedback negativo que envolve as glândulas hipotalâmica, hipofisária e tireoidiana (eixo hipotálamo / hipófise / tireoide) (YEN,

2001), sendo estes hormônios importantes para o desenvolvimento, homeostase, proliferação e diferenciação celular. Os HT atuam em todos os órgãos e vias metabólicas e seus principais efeitos incluem o desenvolvimento do sistema nervoso central, a migração e diferenciação neuronal, ativação do sistema nervoso simpático, síntese e secreção de neurotransmissores e mielinização (PURDY *et al.*, 2014); regulação do consumo de oxigênio e da temperatura corporal, da frequência cardíaca e também está relacionado ao metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (BARRA *et al.*, 2004). Segundo o mesmo autor, eles participam da síntese e a degradação de muitos outros fatores de crescimento e hormônios, o que resulta em outros efeitos secundários. A principal forma do hormônio tireoideano secretada pela glândula tireóide é a 3,5,3',5'-tetraiodo-L- tironina (tiroxina ou T4) e uma menor quantidade é secretada como 3,5,3'-triiodotironina (T3), a forma ativa do hormônio.

A disfunção da tireoide pode evoluir para duas formas clínicas de apresentação de doença, o hipertireoidismo decorrente do acúmulo de HT, ou o déficit dos mesmos, gerando o hipotireoidismo, ambas causando repercussões sistêmicas, em graus variados, a depender da quantidade de hormônio circulante (BRASIL, 2012, SBP 2020).

## **1.2 A síndrome de Down e as disfunções da tireoide**

As crianças com SD apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de disfunções dos hormônios tireoidianos, com prevalência relatada entre 8 a 49%, dependendo da definição da disfunção. Isso inclui todas as formas de doença da tireóide: hipotireoidismo congênito, hipotireoidismo subclínico adquirido, hipotireoidismo evidente adquirido e hipertireoidismo (PIERCE *et al.*, 2017). A diminuição da produção dos hormônios da tireoide e a dosagem sérica elevada de hormônio estimulante da tireoide (TSH) são os achados mais frequentes desde o período neonatal até a puberdade. Sendo também, na triagem neonatal, o hipotireoidismo congênito, mais frequente em bebês com a SD, quando comparado com a frequência esperada na população em geral (MACEDO, 2002). Acerca do hipotireoidismo, trata-se de um déficit na produção hormonal pela tireoide.

A tireoidite autoimune é uma associação frequente de doença autoimune encontrada nos que tem a SD. Sendo os sintomas e sinais clínicos de hipotireoidismo, principalmente se apresentarem início gradual, difíceis de serem identificados nos que tem a SD, já que podem ser atribuídos à própria síndrome. Portanto, a utilização de parâmetros laboratoriais que avaliem a função tireoidiana é altamente recomendada no acompanhamento das crianças e adolescentes com a SD. Além disso, auto anticorpos produzidos contra a tireoide são encontrados entre 13% a 34% em quem tem a SD (RUBELLO *et al.* 1995; NISHIRA *et al.*, 2006).

O diagnóstico precoce e correto das disfunções tireoidianas proporciona benefícios tanto no desenvolvimento físico como intelectual das crianças com a SD. Está consolidada na atualidade a recomendação da verificação do nível sérico do hormônio tireoestimulante (TSH) anualmente em crianças com SD, para monitorar a função da tireoide até o início da idade adulta (BRASIL, 2012; NIEGAWA *et al.*, 2017, SBP, 2020).

A Diretriz da Atenção à Pessoa com SD do Ministério da Saúde, atualizada em 2020 pela Sociedade Brasileira de Pediatria, orienta que a função tireoidiana – através da dosagem sérica dos hormônios TSH e T4 livre - deve ser avaliada ao nascimento, através do exame de triagem neonatal (teste do pezinho), aos seis meses de idade, aos 12 meses e após, anualmente, devido ao risco de 1% de hipotireoidismo congênito e 14% ou mais de hipotireoidismo ao longo da vida, para estas crianças e adolescentes (BRASIL, 2012; SBP, 2020).

Na prática clínica, é desafiador distinguir sinais e sintomas do hipotireoidismo e manifestações relacionadas à SD, pois por vezes estes se sobrepõem com características semelhantes, tais como: dificuldades de alimentação, diminuição da atividade física e hipotonia. O hipotireoidismo não tratado pode, portanto, agravar manifestações já associadas à SD durante a infância, como desenvolvimento psicomotor, crescimento somático e o próprio retardo intelectual (PURDY *et al.*, 2014).

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

(MACEDO, 2002). A frequência esperada de alterações endocrinológicas em crianças com SD varia de 15% a 70%, sendo as disfunções tireoidianas de 4% a 18% incluindo todas as formas de doença da tireóide: hipotireoidismo congênito ou adquirido, sendo o último manifesto ou subclínico e hipertireoidismo (PIERCE; LAFRANCHI; PINTER, 2017).

A falta de HT provoca alteração funcional no cérebro e também nos músculos gerando maior hipotonia e sonolência, características do hipotireoidismo (HALL, 2011), e que podem se confundir com algumas características da própria SD (PURDY *et al.*, 2014), e que se não tratado pode, portanto, agravar várias manifestações já associadas a SD na infância, como desenvolvimento psicomotor, crescimento somático e o próprio retardo mental.

Nos que tem a SD, a disfunção tireoidiana mais comum se apresenta com a diminuição da produção dos hormônios da tireoide (T4 livre) e a dosagem sérica elevada de hormônio estimulante da tireoide (TSH), sendo que desde o exame de triagem neonatal, o hipotireoidismo congênito é mais frequente nos que tem a SD, comparado com a frequência esperada na população em geral (MACEDO, 2002).

Não há consenso sobre a frequência dos testes de função tireoidiana necessários para monitorar o hipotireoidismo subclínico. Alguns autores sugerem realizar testes de função tireoideana a cada três meses naqueles com hipotireoidismo subclínico e anualmente naqueles com função tireoidiana normal (TUYSUZ, BEKER 2001; PASCANU *et al* 2009). Alguns autores advogam que a triagem anual é injustificada e que fazer os testes de função tireoideanas a cada cinco anos é sensato (GIBSON *et al.*, 2005; PRASHER, NINAN, HAQUE 2011). É digno de nota que o artigo de Prasher e pesquisadores se refere à população adulta. Em contrapartida, os autores defendem mais fortemente a triagem anual de crianças com síndrome de Down, dados os efeitos potenciais no crescimento, na puberdade e no desenvolvimento intelectual de não tratar a disfunção tireoidiana na infância. A maioria dos autores sugere triagem para a doença da tireóide anualmente em crianças com síndrome de Down (TUYSUZ, BEKER 2001; PASCANU *et al.*, 2009; KARLSSON *et al.*, 1998; PUESCHEL, PEZZULLO 1985).

### **1.3. Justificativa do estudo**

Ainda há controvérsias acerca da repercussão do hipotireoidismo no crescimento e desenvolvimento das crianças com SD, sendo o maior desafio o diagnóstico uma vez que os sinais destas disfunções muitas vezes se confundem com o fenótipo próprio da SD. Assim, propusemos realizar uma revisão sistemática sobre alterações específicas nestes dois setores, em crianças com SD, com e sem hipotireoidismo.

Diante do exposto e dos estudos acerca da prevalência e repercussões dos distúrbios tireoidianos em crianças com a Síndrome de Down, o presente trabalho tem como objetivo revisar na literatura eventuais efeitos no crescimento e desenvolvimento de crianças com SD, associadas à disfunção tireoideana, principalmente ao hipotireoidismo.

## **2. Objetivo**

### **2.1 Geral**

Avaliar o impacto das disfunções tireoidianas no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes com Síndrome de Down.

### **2.2 Específicos**

- Avaliar nas crianças com SD quanto ao tipo de disfunção tieroidiana descrita:
  - Hipotireoidismo congênito
  - Hipotireoidismo adquirido manifesto;
  - Hipotireoidismo adquirido subclínico.

### **3. Método**

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisão sistemática proposta pela *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico - 2014*. O estudo obteve dispensa da aprovação pela comissão de ética, conforme deliberação nº 001/2015, ofício 98/2016 do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de acordo com orientações do CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), do Ministério da Saúde. Além disso, o protocolo desta revisão publicada e autorizada pela *International Prospective Register Of Systematic Reviews – Prospero*. sob nº CRD42020165752.

#### **3.1 Tipo de estudo**

Revisão sistemática da literatura cujo conteúdo contemplou o tema do estudo: disfunção dos hormônios tireoidianos e seu impacto no crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes com Síndrome de Down.

#### **3.2 Local**

O estudo foi desenvolvido na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – São Paulo – UNESP.

#### **3.3 Paciente, exposição, grupo controle e objetivo**

**Paciente:** Crianças com Síndrome de Down.

**Exposição:** Ter o diagnóstico de hipotireoidismo seja ele congênito ou adquirido.

**Comparação:** Pacientes com Síndrome de Down sem diagnóstico de hipotireoidismo.

**Desfecho (outcome):** Avaliar as repercussões do hipotireoidismo no crescimento e desenvolvimento das crianças com Síndrome de Down.

### **3.4 Critério para considerar estudos**

#### **3.4.1 Tipo de estudo incluído**

Foram aceitos estudos observacionais, coorte e caso-controle. Na ausência desses estudos, podiam ser aceitos, também, outros estudos de prognóstico nestes pacientes e nestes temas do estudo.

#### **3.4.2 Critério de inclusão**

- Estudos com crianças com SD e alterações do crescimento infantil; alterações do desenvolvimento infantil; ganho de peso; alterações do IMC; presença de hiperatividade; desenvolvimento mental ou desenvolvimento motor.
- Sem restrição quanto ao idioma. Sem restrição quanto ao ano do estudo

#### **3.4.3 Critério de exclusão**

- Relatos de caso e série de casos.

#### **3.4.4 Tipos de Participantes**

- Crianças e adolescentes desde o nascimento até 18 anos de idade com diagnóstico de Síndrome de Down, com disfunção dos hormônios tireoideanos: (hipotireoidismo manifesto e hipotireoidismo subclínico).

### **3.4.5 Tipos de Prognóstico**

- Alterações do crescimento e desenvolvimento das crianças com SD com distúrbios da tireoide versus sem distúrbios da tireoide.

### **3.4.6 Tipos de desfechos a serem avaliados**

- Primário
  - Déficit ou alterações no crescimento sendo avaliados: descrição de ganho de peso, alterações do Índice de massa corporal, avaliação da estatura e do comprimento cefálico.
  - Alterações e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperatividade e desenvolvimento mental.

## **3.5 Métodos para identificação dos estudos**

### **3.5.1 Base de dados eletrônicas**

Os estudos foram obtidos por meio das seguintes bases de dados: CINAHL (*Cumulative index to nursing and allied health literature*), Cochrane Library, Embase, Lilacs (Bireme), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scielo, Scopus e Web of Science. Foi utilizado estratégia de buscar ajustada para cada base de dados, a fim de identificar estudos. Os descritores foram obtido através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e o *Medical Subject Headings* (MeSH) (anexo I).

- ✓ Não houve restrição de idioma;
- ✓ A estratégia de busca foi desenvolvida pelo Grupo de Pesquisa.
- ✓ Os autores foram contatados via e-mail para informações adicionais.
- ✓ Foi realizado contato com especialistas da área para identificação de estudos não publicados.

### **3.6 Cálculos do tamanho da amostra**

Foram utilizados todos os estudos com critérios para inclusão ou não na revisão sistemática, determinando-se assim uma amostra por conveniência.

### **3.7 Seleção dos estudos**

Quatro autores (*LSRB*, *CSK*, *RRC* e *CRBF*), independentemente, após a identificação dos estudos, agruparam os artigos e os duplicados foram selecionados. Em seguida, examinaram os títulos e os resumos dos estudos para a seleção dos artigos que obedeciam aos critérios de inclusão. Prosseguiu-se a remoção dos artigos irrelevantes, recuperação de textos completos relevantes, identificação da localização e ambiente dos estudos, bem como detalhes da intervenção, data e duração do estudo. Os artigos duplicados foram excluídos.

Foram então extraídos os dados dos estudos elegíveis, incluindo as características básicas dos estudos, como tipo de estudo, número de participantes, duração, tipo de hipotireoidismo, critérios de inclusão, acompanhamento, definição do desfecho de crescimento e desenvolvimento realizado no estudo. A discordância foi resolvida por consenso.

### **3.8 Extração de dados**

Dois revisores (*LSRB* e *CRBF*) extraíram, independentemente, os dados dos estudos elegíveis e resumiram-nos em um formulário de extração de dados específico para esta revisão. Este resumo contém as características básicas dos sujeitos, tais como número de participantes nos estudos elencados, intervenções realizadas, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento.

### **3.9 Avaliação do risco de viés**

Dois dos (*LSRB* e *CRBF*) avaliaram independentemente o risco de viés para cada estudo incluído, utilizando-se a ferramenta da avaliação de risco de viés de

ensaios clínicos não randomizados NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (VON, ROLLIN, 2013) (anexo II). Eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte.

### **3.10 Resumos dos achados e força de evidência**

Os artigos incluídos na revisão sistemática puderam ser apresentados em um quadro que destaca suas características principais, como: autores, ano de publicação, desenho metodológico, número de sujeitos (N), grupos de comparação, caracterização do protocolo de intervenção (tempo, intensidade, frequência de sessões, etc.), variáveis dependentes e principais resultados.

### **3.11 Análise dos dados**

Foi realizada uma análise de forma descritiva de todos os estudos encontrados. Será realizada a metanálise dos dados para elaboração e publicação de artigo científico.

### **3.12 Resumo dos achados e qualidade de evidência**

Foram utilizados os princípios do sistema GRADE (*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a força da evidência do desfecho primário, e será construída uma tabela de resumo do desfecho primário usando o software GRADE (GUYATT *et al.*, 2008)

### **3.13 Análise ética**

O estudo obteve dispensa da aprovação pela comissão de ética, conforme deliberação nº 001/2015, ofício 98/2016 do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de acordo com orientações do CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa), do Ministério da Saúde.

## **4. Resultados**

A presente revisão sistemática foi realizada em busca de evidenciar as repercussões do crescimento e desenvolvimento de crianças com síndrome de Down associado ao hipotireoidismo manifesto e hipotireoidismo subclínico. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas para captação bibliográfica. A última realização das buscas foi efetuada no dia 22 de janeiro de 2020, fornecendo 20064 artigos, colhidos nas bases CINAHL (3314), Cochrane Central Register of Controlled Trials (4788), Embase (531), LILACS (2), PubMed (548), Scielo (1432), Scopus (9003) e Web of Science (446).

Após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, verificou-se que 20038 artigos não se encaixavam no objetivo do trabalho. Sete estudos foram eleitos para leitura completa de seus textos. Quatro estudos foram excluídos por compararem dose e tempo de tratamento, o que não cabia ao presente estudo, resultando na inclusão de 3 artigos.

Os três artigos incluídos contemplavam os critérios de inclusão previamente definidos. Todos os estudos eram estudos observacionais, sendo um estudo de caso controle, uma coorte retrospectiva e uma coorte prospectiva.

### **4.1 Estudos excluídos**

Dos 7 artigos lidos na íntegra, foram excluídos 4 estudos. Um estudo foi excluído por uso empírico da levotiroxina comparando com placebo e avaliou as internações hospitalares em ambos os grupos. Outros três estudos foram excluídos por avaliar o efeito da levotiroxina no neurodesenvolvimento das crianças com SD na ausência do hipotireoidismo.

### **4.2 Estudos incluídos**

Foram identificados 3 estudos que contemplavam os critérios de inclusão previamente definidos para a pesquisa, mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Síntese dos 3 estudos incluídos na revisão sistemática sobre o hipotireoidismo e suas repercussões no crescimento e desenvolvimento das crianças com SD.

Variável	Autor/ano estudo		
	Sharav, <i>et al.</i> , 1988	K.Kowalczyk, <i>et al.</i> , 2013	N. Al Aaraj, <i>et al.</i> , 2019
<b>País/ Tipo de Estudo</b>	Canadá/ Coorte retrospectiva	Polônia/ Coorte prospectiva	Qatar/ Estudo Caso-Controle
<b>Período</b>	Não definido	De 2001 a 2010	2014 a 2018
<b>Participantes</b>	147 pacientes	61 pacientes	102 pacientes
<b>Idade média dos pacientes</b>	4 meses à 4 anos	5,13 ± 5,06 anos	2,3 ± 3,0 anos
<b>Sexo</b>	Não definido	Feminino: 25 Masculino: 36	Feminino: 54 Masculino: 48
<b>Ganho de Peso</b>	Menor que o esperado	Redução do ganho de peso	Redução do ganho de peso
<b>Ganho de Altura</b>	Menor que o esperado	Aumento na velocidade de crescimento	Aumento na velocidade de crescimento
<b>Índice de Massa Corporal (IMC)</b>	Não avaliado	Redução no IMC	Redução no IMC
<b>Perim. Cefálico</b>	Menor que o esperado	Não avaliado	Não avaliado
<b>Exposição</b>	TSH > 5,7mU /L	Início do tratamento em menores de 1 ano de vida	Início do tratamento em menores de 1 ano de vida
<b>Controle</b>	TSH < 5,7mU /L	Alterações tireoideanas nos pacientes com síndrome de Down	Alterações tireoideanas nos pacientes com síndrome de Down

Fonte: (KOWALCZYK *et al.*, 2013); (SHARAV; COLLINS; BAAB, 1988); (ALAARAJ *et al.*, 2019)

### 4.3 Avaliação do risco de viés

O risco de viés para estudos selecionados, conforme o desenho metodológico de cada um (coorte ou caso-controle), foram avaliados utilizando-se a escala Newcastle-Ottawa, e estão apresentados na tabela 2. Verifica-se que os três estudos selecionados apresentaram nível forte de evidência, sendo, portanto, bons estudos para a análise dos resultados em relação aos objetivos desta revisão.

Tabela 2 - Análise do risco de viés dos estudos selecionados, segundo ferramenta NEWCASTLE - *Ottawa quality assessment scale* (VON, ROLLIN, 2013).

Referência	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total*
<b>Sharav, et al., 1988</b>	Coorte retrospectiva	***	*	***	7 <sup>a</sup>
<b>K.Kowalczyk, et al., 2013</b>	Coorte prospectiva	**	*	***	6 <sup>a</sup>
<b>Al Aaraj, et al., 2019</b>	Caso/Controle	****	*	**	7 <sup>a</sup>

\*Nível da evidência: a) forte - achados consistentes entre vários estudos de alta qualidade 6/9; b) moderada - achados consistentes entre vários estudos de baixa qualidade e/ou um estudo de alta qualidade 4-5/9; c) limitada - um estudo de menor qualidade < 4; d) evidências conflitantes - achados inconsistentes entre múltiplos estudos; e) nenhuma evidência - nenhuma evidência entre estudos.

### 4.4 Análise descritiva dos estudos

Sharav *et al.* (1988) realizaram uma coorte retrospectiva de 147 pacientes com síndrome de Down, com faixa etária de 4 meses a 27 anos. O estudo buscava avaliar as repercussões do crescimento em estatura, no ganho de peso e no perímetro cefálico dos pacientes com síndrome de Down e hipotireoidismo, seja ele manifesto ou subclínico. Os pacientes tinham o diagnóstico da síndrome de Down comprovado pelo cariótipo. Os valores de TSH, T4L e os anticorpos antitireoglobulina e antimicrosossomais antitireoideanos foram dosados. Os pacientes com anticorpos positivos tinham mais de 15 anos e foram excluídos do estudo. As medidas antropométricas foram realizadas nos retornos

ambulatoriais. O desvio do crescimento foi expresso como a fração do desvio padrão normal (DP) selecionada para idade e sexo apropriados. Um sumário dos dados avaliados neste estudo está descrito na tabela 2.

Tabela 3 - Resumo dos dados analisados no estudo Sharav *et al.* (1988), n= 147, crianças com síndrome de Down e hipotireoidismo.

<b>Variável</b>	<b>Hipotireoidismo manifesto</b>	<b>Eutireoideo</b>
Dosagem de TSH	TSH > 5,7 mU / L	TSH < 5,7 mU / L
Valor médio de T4	143 nmol / L	121 nmol / L
Idade: 4 meses à 2 anos	11,1 meses	13,3 meses
Idade: 2 à 4 anos	37,2 meses	34,4 meses
Circunferência cefálica (PC)	Maioria dos pacientes <P5	Maioria dos pacientes entre P5-P95
Altura	Abaixo do normal, porém mais acentuada do que no grupo com TSH < 5,7 mU/L	Abaixo do normal
Peso	Significativamente menor que o normal	Significativamente menor que o normal

O estudo focou em 94 pacientes (64%) que eram menores de 4 anos, por ser o período de maior crescimento infantil. Desses pacientes foram dosados os valores de TSH e T4L. Os pacientes ainda foram divididos em 2 grupos, dos quais apresentavam TSH < 5,7mU / L e TSH > 5,7mU / L. O estudo mostrou a presença de duas populações diferentes, cada uma com diferentes valores médios ( $\pm$  DP) de TSH, ou seja,  $3,9 \pm 1,1$  mU / L e  $8,2 \pm 2,5$  mU / L ( $p < 0,001$ ). O valor médio de T4 foi significativamente maior entre os pacientes com altos níveis de TSH (143 vs 121 nmol / L;  $p < 0,001$ ). O crescimento da circunferência cefálica (PC) foi comparado entre os altos níveis de TSH e grupos normais de

TSH. A maioria dos pacientes com TSH elevado apresentou PC abaixo do quinto percentil (P5), enquanto pacientes com níveis normais de TSH estavam associados a valores de circunferência da cabeça entre P5 - P95.

Um atraso significativamente maior ( $p < 0,05$ ) do PC foi observado no subgrupo etário de 2 a 4 anos com valores de TSH elevado. Em crianças com síndrome de Down com menos de 2 anos, as crianças do sexo feminino apresentaram PC significativamente menores que as do sexo masculino ( $p < 0,05$ ). A altura de todos os pacientes foram significativamente menor que o normal ( $p < 0,05$ ). O déficit de altura foi mais acentuado no grupo com TSH elevado e tornou-se mais proeminente com o aumento da idade. O grupo com TSH alto sempre permaneceu mais baixo que o grupo com TSH normal. A demora no crescimento foi maior entre as pacientes do sexo feminino no subgrupo de 2 a 4 anos de idade ( $p < 0,05$ ). O peso em pacientes com síndrome de Down foi significativamente menor que o normal. O ganho de peso mais lento foi mais pronunciado naqueles com altos valores de TSH. Foi encontrada uma diferença significativa de peso no subgrupo etário de 4 meses a 2 anos entre os grupos com TSH alto e TSH normal ( $p < 0,05$ ). Todos os parâmetros de crescimento correlacionaram-se inversamente com a concentração de TSH.

O desvio do crescimento foi expresso como a fração do desvio padrão normal (DP) selecionada para idade e sexo apropriados. Sendo assim, não foi utilizado curvas próprias para pacientes com Síndrome de Down.

Dois achados foram observados na subpopulação dos 94 pacientes com síndrome de Down com menos de 4 anos: (1) o valor médio de T4 foi significativamente maior ( $p < 0,001$ ) no grupo com TSH elevado em comparação com o grupo com TSH normal; e (2) o grupo com TSH alto apresentou retardo mais acentuado de todos os parâmetros de crescimento do que o grupo com TSH normal. Não está claro por que os valores médios de T4L foram significativamente maiores entre o grupo com TSH elevado. Fisiologicamente, as concentrações de T4L no nascimento são mais altas no recém-nascido, diminuindo gradualmente durante o primeiro ano de vida para níveis adultos normais (Fisher, 1978). O nível de tireotropina é elevado no período neonatal imediato, mas volta ao normal no quarto dia, pelo menos. Portanto, esses valores

podem ser um reflexo do prolongamento do processo fisiológico normal. Já níveis altos ou normais de T4L na presença de valores altos de TSH foram descritos em um grupo heterogêneo de distúrbios das funções hormonais da tireóide e foram denominados liberação inadequada de TSH (WEINTRAUB et al, 1981). As causas propostas são as de resistência periférica ao hormônio tireoidiano ou distúrbios centrais da secreção de TSH.

O segundo estudo incluído nesta revisão, de K.Kowalczyk, *et al.* (2013) realizaram uma coorte prospectiva de 61 crianças. O hipotireoidismo foi diagnosticado com base nos sintomas clínicos e um nível sérico elevado de TSH além de níveis incorretos de T4L e T3L. A terapia de reposição com levotiroxina foi iniciada no momento do diagnóstico do hipotireoidismo. Em 42 crianças, o tratamento de substituição do hipotireoidismo foi iniciado no primeiro ano de vida; o restante das crianças iniciou a terapia com idade mais avançada. As medidas de altura e peso corporal foram realizadas em cada consulta de check-up no ambulatório. O peso corporal, a estatura e o IMC foram expressos em Escore de Desvio Padrão (SDS).

Os autores mostraram uma correlação significativa entre o aumento da velocidade anual da altura e os níveis de TSH ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Doses mais altas de L-tiroxina / kg de peso corporal tiveram um impacto positivo na redução de peso e velocidade de altura e diminuição do DP do IMC. Foi encontrada uma diferença significativa entre a velocidade de crescimento anual e a idade do início do tratamento (até o 3º mês e entre 3 e 6 meses) ( $16,95 \pm 4,1$  cm vs.  $12,19 \pm 2,95$  cm no primeiro ano de tratamento). Em todo o grupo, os autores observaram uma correlação positiva entre a velocidade da altura e a velocidade do peso no 1º ano do tratamento ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ), uma correlação negativa entre a velocidade da altura no 1º ano do tratamento e o tempo do início do tratamento ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,001$ ) e uma correlação positiva entre a altura média anual e a velocidade do peso durante todo o tempo do tratamento ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ). O peso ao nascer correlacionou-se positivamente com a altura SDS ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,0001$ ) e negativamente com o DP do IMC ( $r = -0,12$ ;  $p < 0,01$ ).

Os efeitos do tratamento foram analisados utilizando os resultados de exames laboratoriais, dosagem de L-tiroxina (LT4) e parâmetros antropométricos (altura,

peso, IMC). Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com: 1) nível médio de TSH durante todo o processo de tratamento: 0–2, 2–4, acima de 4 mUI / L; 2) idade, em anos, no exame físico: 0–1, 2–4, 5–9, 10–12, acima de 12 anos.

Dessas crianças, 30 (49,18%) tinham doenças cardíacas sendo que 22% foram submetidas a cirurgias abertas para correção da cardiopatia. Os autores mostraram uma influência estatisticamente negativa de defeitos cardíacos nas velocidades de peso e altura.

Essas crianças foram avaliadas durante um período de 12 meses de tratamento. A maior deficiência de altura (altura SDS  $-2,58 \pm 1,4$ ) parecia estar no grupo de crianças entre 2 e 4 anos. No entanto, a menor velocidade anual de altura foi no grupo de crianças com mais de 12 anos. Houve diferenças estatísticas significativas ( $p < 0,05$ ) na altura DP entre todas as faixas etárias avaliadas. Os autores também declararam diferenças estatísticas significativas no IMC SDS ( $p < 0,05$ ) entre as faixas etárias de 0 a 9 anos. Em todo o grupo de estudo, a altura do SDS foi de  $-2,27 \pm 1,82$ , abaixo da faixa normal, mas o DP do IMC ( $0,89 \pm 1,9$ ) era normal. Houve correlação positiva significativa observada entre idade e DP do IMC ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ).

Os resultados mostram uma relação evidente entre o aumento da velocidade anual da altura e a diminuição dos níveis de TSH dos pacientes ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Além disso, foi declarado em todo o grupo de crianças com SD que houve uma correlação positiva ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) entre a mudança anual de TSH e o IMC SDS.

As crianças que receberam L-tiroxina no primeiro trimestre de vida pareciam ter a maior velocidade de altura e peso durante o primeiro ano de tratamento. As diferenças entre as faixas etárias de acordo com a estatura e velocidade do peso no primeiro ano de tratamento foram estatisticamente significantes ( $p < 0,0001$ ) e ( $p < 0,05$ ), respectivamente. Em todo o grupo, os autores observaram uma correlação positiva entre a velocidade da altura e a velocidade do peso no 1º ano do tratamento ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ), uma correlação negativa entre a velocidade da altura no 1º ano do tratamento e o tempo do início do tratamento ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,001$ ) e uma correlação positiva entre a altura média anual e a velocidade do peso durante todo o tempo do tratamento ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ). A velocidade anual

da altura apresentou forte correlação negativa com o IMC SDS ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) e positiva com o DP da altura ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,055$ ). O valor de TSH no momento do início do tratamento correlacionou-se positivamente com a velocidade da estatura ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ) e a velocidade do peso ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,0001$ ) no 1º ano de tratamento (após a introdução do tratamento, melhores resultados em velocidade de altura no grupo de crianças testadas).

Doses mais altas de LT4 / kg de peso corporal tiveram um impacto positivo na redução de peso e aceleração da altura (diminuição do IMC). Eles observaram o nível mais alto de TSH em pacientes com a menor média de idade e essas crianças receberam a dose mais alta de L-tiroxina por kg. O DP da altura foi significativamente menor no grupo de meninas do que meninos ( $-2,68 \pm 1,22$  vs.  $-1,99 \pm 1,49$ ). O SDS do IMC no grupo de meninas também foi menor do que nos meninos ( $0,78 \pm 1,61$  vs.  $0,96 \pm 2,05$ ), porém de forma insignificante. No entanto, não foram observadas diferenças na altura média anual e velocidade do peso, alterações anuais de TSH e LT4 / kg em relação ao sexo do paciente. O estudo revelou uma correlação estatisticamente positiva ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,0001$ ) em todo o grupo entre DP e peso ao nascer e simultaneamente uma correlação negativa estatisticamente significativa ( $r = -0,12$ ;  $p < 0,01$ ) entre peso ao nascer e DP do IMC.

Por fim, o terceiro estudo, de Al Aaraj, *et al.* (2019) realizaram um estudo de caso-controle com 102 lactentes e crianças com síndrome de Down, sendo 48 homens e 54 mulheres, com idade de  $2,3 \pm 3$  anos. O diagnóstico das disfunções tireoidianas foi baseado nos seguintes critérios: 1) O hipotireoidismo primário quando o T4 livre foi  $< 9$  pmol / L e o TSH foi  $> 5$  mUI / mL 2) O hipotireoidismo subclínico quando o T4 livre foi normal e o TSH foi  $> 5$  mUI / mL e  $< 12$  mUI / L 3) O hipotireoidismo central quando o T4 livre foi  $< 9$  pmol / L e TSH basal foi baixo ou normal.

Esses pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a função da tireoide: Grupo 1:  $n = 36$  pacientes com T4 livre e TSH normais (eutireoideos); Grupo 2:  $n = 44$  pacientes com TSH  $> 5$  e  $< 12$  mUI / L e T4 livre normal (hipotireoidismo subclínico) ; Grupo 3:  $n = 22$  pacientes com TSH  $> 12$  mUI / L e / ou T4 livre  $< 9$  pmol / L (hipotireoidismo primário). Crianças com TSH alto  $> 5$  mUI

/L e T4 livre <9 pmol / L foram tratadas com L-tiroxina. Dados antropométricos (peso e comprimento) de todos os pacientes com síndrome de Down e disfunção tireoidiana foram avaliados e comparados, no diagnóstico e após o tratamento com L-tiroxina por um período médio de 3 anos, com os pacientes com síndrome de Down e com função tireoidiana normal.

Para a avaliação dos parâmetros de crescimento, foram utilizados os gráficos de crescimento específico para a população com síndrome de Down, sendo os gráficos do Centro de Controle de Doenças (*Center of Diseases Control - CDC*) para síndrome de Down. O T4 livre foi medido por radioimunoensaio, e o TSH foi medido por ensaio imuno-radiométrico. O intervalo normal para o T4 livre foi de 9,5 a 17,5 pmol / L e o TSH foi de 0,25 a 4,5 mUI / L.

O hipotireoidismo congênito foi diagnosticado em 3/102 crianças pelo programa de triagem neonatal. A prevalência de disfunção tireoidiana, sendo hipotireoidismo primário e hipotireoidismo subclínico, não diferiu significativamente entre os bebês com síndrome de Down menores e maiores de ano de idade. Hipotireoidismo central foi diagnosticado em 2/47 crianças com síndrome de Down < 1 ano de idade. A prevalência de hipotireoidismo primário foi maior no sexo feminino em comparação ao masculino (29 versus 18 indivíduos). O hipotireoidismo primário ocorreu em 7 de 68 crianças com síndrome de Down com doença cardíaca congênita e em 5 de 46 crianças com síndrome de Down sem doença cardíaca congênita.

Após o tratamento com L-tiroxina, os níveis de TSH e T4 livre não diferiram significativamente entre os dois grupos de bebês e crianças com síndrome de Down (tratados com L-tiroxina versus função tireoidiana normal). Antes do tratamento com L-tiroxina, os bebês com síndrome de Down do Grupo 3 (hipotireoidismo primário) tinham IMC significativamente menor, mas não eram significativamente menores em comparação com outros dois grupos de indivíduos com síndrome de Down ( $p = 0,03$  e  $p = 0,14$ , respectivamente). Após uma média de 3 anos de tratamento com L-tiroxina, o IMC e o comprimento não diferiram entre os grupos infantis tratados e não tratados.

Nos pacientes do estudo com síndrome de Down e menores que 1 ano ( $n = 55$ ; idade média:  $5,5 \pm 3,3$  anos), o hipotireoidismo primário foi detectado em 7/55

(12,7%). O hipotireoidismo subclínico foi diagnosticado em 20/55 (36,4%) e anticorpos tireoidianos positivos foram encontrados em 26/55 (47,3%). Antes do tratamento com L-tiroxina, usando os gráficos de crescimento do centro de controle de doenças (CDC) para síndrome de Down, foi encontrado que os grupos com TSH alto (Grupos 2 e 3) foram significativamente mais curtos e pesados em comparação ao grupo com síndrome de Down com TSH normal (Grupo 1). Após o tratamento com L-tiroxina, o comprimento e o peso não diferiram entre os dois grupos. A dose de L-tiroxina não se correlacionou com a velocidade de crescimento em altura no grupo tratado ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,61$ ). A alteração no comprimento foi correlacionada com o nível de T4 livre ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,05$ ). No primeiro exame físico, 16 das 102 crianças com síndrome de Down (15,7%) estavam acima do peso ( $IMC-DP > 1,5$ ) e 17 dos 102 (16,7%) estavam abaixo do peso ( $IMC-SDS < -1,5$ ). Na idade de  $5 \pm 3,1$  anos, 33/102 crianças com SD estavam acima do peso ( $IMC-DP > 1,5$ ) e 7/102 estavam abaixo do peso. Não houve diferença significativa na função tireoidiana ou no crescimento linear de crianças com síndrome de Down com cardiopatias congênitas quando comparadas àquelas sem cardiopatias congênitas.

Assim, no estudo de Al Aaraj, *et al.* (2019), nos paciente com síndrome de Down ( $n = 102$ ), a prevalência de anormalidades da tireoide (baixo T4 livre e/ou TSH alto) foi de 46%, com uma proporção feminino:masculino de 1,6: 1 ( $n = 29/18$ ). O hipotireoidismo congênito foi diagnosticado em 6,4%, indicando uma prevalência de 1:141 em comparação com a incidência acima do esperado para o local do estudo de triagem neonatal, esperada de 1: 2150. A ultrassonografia da tireoide não mostrou agenesia ou glândula ectópica em nenhum dos pacientes.

## 5. DISCUSSÃO

A introdução da triagem neonatal de rotina para doenças da tireóide na população recém-nascida mostrou que bebês com síndrome de Down têm uma incidência aumentada de disfunção da tireoide (FORT et al., 1984). O hipotireoidismo congênito é aproximadamente 30 vezes mais frequente em recém-nascidos com síndrome de Down do que na população de crianças sem a síndrome (BARG et al., 2006). Além disso, cerca de metade das crianças com síndrome de Down tem hormônio estimulador da tireóide (TSH) elevado, mas níveis normais de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), sendo esta condição descrita como hipotireoidismo subclínico congênito. A causa disso é provavelmente um atraso na maturação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (TÜYSÜZ, BEKER; 2001).

Assim, os estudos considerados nesta revisão de literatura confirmam estes dados discutidos na literatura e apontam, através de estudos clínicos observacionais as repercussões no crescimento destas crianças, quando do diagnóstico das disfunções tireoideanas, e como a intervenção medicamentosa precoce, no primeiro ano de vida influencia positivamente o ganho de estatura, a velocidade de crescimento e a redução dos valores de IMC (KOWALCZYK et al., 2013; SHARAV et al., 1988; ALAARAJ et al., 2019).

Dos muitos dados observados da literatura há uma importante variação na determinação de tais disfunções já que muitas podem ser transitórias (SHARAV et al., 1988). A prevalência de elevação idiopática do TSH leve (4-10 mUI / l) é estimada em 80-90% na primeira infância e 30-50% a partir de então (TÜYSÜZ, BEKER., 2001; RUBELLO D et al., 1995; SHARAV et al., 1988; JIMÉNEZ-LÓPEZ V,2001).

Além disso, não havia ainda padronização quanto aos dados antropométricos avaliados, nem mesmo às curvas utilizadas para registrar o crescimento desses pacientes, já que há curvas específicas para as crianças e adolescentes com a Síndrome de Down, estas curvas foram desenvolvidas pelo grupo de estudos Down Syndrome Growing Up (DSGS) num estudo longitudinal e multicêntrico, com gráficos de peso, estatura e Índice de massa corporal (ZEMEL et al. 2015)

e são de fácil acesso em computadores e celulares através de aplicativos gratuitos disponíveis.

Nos estudos de Sharav et al. (1988) e de Kowalczyk et al. (2013) as curvas utilizadas foram outras, até pelo ano dos estudos, dificultando assim o parâmetro de comparação entre os estados nutricionais das crianças nos três estudos. Esta diferença na padronização de avaliação de crescimento nos estudos, torna-os diferentes quanto a estes parâmetros, porém se infere de qualquer forma, mesmo sem utilizar a curva específica, que houve implementos de ganhos em estatura e perímetro cefálico nestes dois estudos .

As crianças com a síndrome de Down apresentam ainda associação de diversos outros distúrbios que podem justificar um atraso de desenvolvimento e no crescimento, foco dos estudos considerados nesta revisão, como as doenças congênitas cardíacas, consideradas no estudo de Al Aaraj et al. (2019). E não relatadas nos outros dois estudos.

Baixa estatura, tendência à obesidade, hipotonia muscular e pele seca são características da síndrome de Down. Tais características se confundem ao próprio fenótipo da Síndrome de Down (KOWALCZYK et al., 2013). Dessa maneira, crianças que não apresentam hipotireoidismo congênito não presente no teste do pezinho, podem demorar a receber o diagnóstico de hipotireoidismo adquirido e com isso retardar o processo de crescimento e desenvolvimento desses pacientes, sendo assim indicado a coleta frequente de exames nestas crianças, de forma rotineira (SBP, 2020).

Suspeita-se que a disfunção do hipotálamo seja o motivo da deficiência de altura nos distúrbios da tireoide. Por outro lado, a insuficiência da função tireoidiana pode diminuir a sensibilidade do tecido aos hormônios do crescimento (GH) (SUSPERREGUY et al., 2011). Desse modo, mesmo adultos, com níveis normais de GH, podem ter deficiência do funcionamento deste hormônio pelas alterações tireoideanas.

Não está claro por que os bebês com hipotireoidismo não crescem adequadamente. Uma sugestão é a falha do hormônio do crescimento em agir na ausência do hormônio tireoidiano (DE ESCOBAR, DEL REY, 1980). A

suplementação empírica dos hormônios tireoideanos nas crianças com a síndrome de Down, sem alteração bioquímica evidente de distúrbio clínico da tireoide não mostrou melhora mensurável no funcionamento mental (ANNEREN et al., 1986).

No estudo de Sharav et al. (1988) os pacientes não foram subdivididos em hipotireoidismo manifesto e hipotireoidismo subclínico, sendo esta uma limitação na nossa análise, não podendo ser precisas as avaliações quanto às alterações que são inerentes a um hipotireodismo manifesto e quantas são inerentes à um hipotireoidismo subclínico.

No estudo de Kowalczyk et al., 2013 também não evidenciou o valor mínimo no nível do TSH para o início da instituição do tratamento do hipotireoidismo. Deste modo, foi encontrada a mesma limitação descrita em relação estudo de Sharav et al. (1988).

Sabe-se que as crianças com a SD tendem a apresentar atrasos em seu desenvolvimento em relação aos seus pares que não possuem a síndrome. No entanto, o grau de atraso no desenvolvimento devido à SD varia muito durante a infância e a intervenção precoce ideal pode permitir a aquisição de habilidades de desenvolvimento apropriadas (NIEGAWA et al., 2018).

Uma limitação em nosso estudo, que a principio se propôs a levantar condições relacionadas ao desenvolvimento destas crianças com SD e disfunções tireoidianas, foi a falta de padronização em alguns poucos estudos encontrados para avaliar o neurodesenvolvimento destas crianças. Nenhuma escala padronizada de avaliação foi utilizada nesses pacientes, como por exemplo a escala de Denver, ficando algumas avaliações à critério do exame físico associado a anamnese. No estudo de Kowalczyk, et al. (2013) foi citado uma melhora no progresso de reabilitação dessas crianças com síndrome de Down com hipotireoidismo tratadas, porém a avaliação foi baseada na condição clínica e não em uma escala de referência.

Uma outra limitação neste estudo foi a pouco experiência em estudos com este delineamento aqui proposto.

A partir dos estudos levantados e da discussão aqui realizada, fica evidente a maior necessidade de estudos no tema, relacionando-se principalmente à avaliações específicas destinadas às crianças com Síndrome de Down para melhor considerações e seguimentos das situações clínicas, do crescimento e desenvolvimento, além do seguimento laboratorial para melhoria nos diagnósticos das disfunções tireoidianas, sendo que a indicação de tratamento precoce já parece estar bem estabelecido, no caso do hipotireoidismo quer seja clínico ou subclínico, visando melhorias no crescimento destas crianças.

## **6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O hipotireoidismo manifesto e subclínico tem prevalência aumentada em crianças com síndrome de Down. Os estudos demonstraram alterações positivas quando o tratamento adequado é instituído à estas crianças, sobre o aumento na velocidade de crescimento e redução do Índice de massa corporal (IMC), principalmente quando este ocorre em idades precoces, ainda no primeiro ano de vida. Ainda foi visto que o ganho de peso ocorrido nos estudos é proporcional ao crescimento linear, o que justifica inclusive a queda dos valores de IMC. Deste modo, o ganho de peso dentro do adequado é mais benéfico para estes pacientes tendo em vista a tendência à obesidade observado ao longo da vida nos pacientes com SD.

Verifica-se a necessidade de realizar exames clínicos rotineiros, para os diagnósticos de hipotireoidismo clínico e subclínico, nas crianças com a SD.

O nosso estudo demonstra claramente a necessidade de que haja protocolos de avaliação clínica e laboratorial de todas as crianças diagnosticadas com a SD, e que o uso adequado do tratamento medicamentoso (L-tiroxina, no caso do hipotireoidismo) seja realizado, ainda no primeiro ano de vida, mantendo-se sempre o seguimento clínico, com avaliações antropométricas em curvas específicas para as crianças com SD, bem como o seguimento laboratorial dos valores séricos de TSH e T4 livre.

No serviço de referência do Hospital das Clínicas de Botucatu, local de realização deste estudo, este protocolo já está sendo redigido, sendo um dos produtos finais deste mestrado profissional, bem como um E-book, destinado aos profissionais de saúde da atenção primária em saúde (APS), demonstrando a importância do adequado seguimento, com curvas específicas de crescimento para os que tem a SD; da avaliação clínica e laboratorial das crianças com SD e do oportuno encaminhamento para o adequado tratamento, quando este não puder ser realizado ao nível da APS.

## 7. Referências bibliográficas

ALAARAJ, N. *et al.* Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. **Acta bio-medica : Atenei Parmensis**, v. 90, n. 8- S, p. 36–42, set. 2019.

ANNEREN G, Sara VR, Hall K, et al: Growth and somatomedin response to growth hormone in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1986;61:48-52.

BARG E, Chacka D, Komar A: Endocrinological disorders associated with Down's syndrome. *Pediatr Pol* 2006, 81, 844–849.

BARRA, G. B. *et al.* Molecular mechanism of thyroid hormone action. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 48, n. 1, p. 25–39, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 60 p.

DE ESCOBAR GM, Del Rey FE: Brain damage and thyroid hormone, in Burrow GN (ed): *Neonatal Thyroid Screening*. New York, Raven Press, 1980, pp 25-49.

FISHER AD: Thyroid physiology and function tests in infancy and childhood, in Werner SC, Ingbar SH (eds): *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. New York, Harper & Row Publishers Inc, 1978, pp 375-383.

FORT P *et al*: Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984;104:545-549.

GIBSON PA, Newton RW, Selby K *et al* (2005) Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child* 90:574–578

GUYATT GH, *et al.* GRADE working group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? **BMJ**. 2008;336:995–8.

JIMÉNEZ-LÓPEZ V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M: Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome Invest Clin 2001, 42, 123–130.

KARLSSON B, Gustafsson J, Hedov G *et al* (1998) Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid auto-immunity. Arch Dis Child 79(3):242–245

KOWALCZYK, K. *et al*. L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 22, n. 1, p. 85–92, 2013.

LEJEUNE J. Biochemical investigations and trisomy 21 (author's transl). Ann Genet. 1979;22(2):67-75.

MACEDO, DS. Disfunções tireoidianas e crescimento físico na Síndrome de Down. 2002. 128 f. **Dissertação (mestrado)** - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2002. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/96120>>.

MALT EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, *et al*. Health and disease in adults with Down syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(3):290-4.

NIEGAWA, T. *et al*. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, the Society for Free Radical Research Japan 1880 50860912-0009 10.3164/j5cb .17-55 JJCBN Kyj bn17-5 Original Article c oto, Japan Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition and anthropometric parameters. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 62, n. 2, p. 179–186, 2018.

NISIHARA, R. M. *et al*. Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: Uma interpretação nem sempre fácil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 339–343, 2006.

OLIVEIRA, A. T. DE A. *et al*. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 4, p. 295–300, 2002.

- PASCANU I, Banescu C, Benedek T *et al* (2009) Thyroid dysfunction in children with Down's Syndrome. *Acta Endocrinol*(Bucharest, Rom.) 5(1):85–92
- PATTERSON D, Costa AC. Down syndrome and genetics - a case of linked histories. *Nat Rev Genet*. 2005;6(2):137-47.
- PIERCE, M. J.; LAFRANCHI, S. H.; PINTER, J. D. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 87, n. 3, p. 170–178, 2017.
- PRASHER V, Ninan S, Haque S (2011) Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 55(4):392–396
- PUESCHEL SM, Pezzullo JC (1985) Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child* 139:636–639
- PURDY, I. B. *et al*. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. **Journal of Perinatology**, v. 34, n. 12, p. 936–940, 2014.
- RUBELLO D. *et al*. **Natural course of subclinical hypothyroidism in Down syndrome: prospective study results and therapeutic considerations**. *J End Invest*. 1995; 17: 35-40.
- SHARAV, *et al*. Growth Studies in Infants and Children With Down's Syndrome and Elevated Levels of Thyrotropin. **American Journal of Diseases of Children**, v. 142, n. 12, p. 1302–1306, 1988.
- STANDRING, 2015. Standring, S., “Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice”, 41st Edition, Elsevier Health Sciences. ISBN: 978-0- 7020-5230-9. **Clinical Anatomy**, v. 29, n. 2, p. 264–265, 2016.
- SUSPERREGUY S, et al: Growth hormone treatment in children with idiopathic short stature: correlation of growth response with peripheral thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011, 74, 346–353.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. São Paulo: Departamento Científico de Genética; 2020. 24 p.

TÜYSÜZ, BEKER: Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Pædiatr* 2001, 90, 1389–1393.

VON, E.; ROLLIN, A. Ottawa Hospital Research Institute. **The Newcastle-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses**. Disponível em: <[http: / /www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) 2013>. Acesso em: 10 jun. 2020.

WEINTRAUB BD, Gershengorn MC, Kourides IA, *et al*: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 1981 95:339-351.

YEN, P. M. Physiological and molecular basis of Thyroid hormone action. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 3, p. 1097–1142, 2001.

ZEMEL BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, *et al*. Growth charts for children with Down syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204-11. doi: 10.1542/peds.2015-1652

## 8. Anexos

### ***I- Descritores indicados pelo DECS (Descritores de Ciências da Saúde).***

(Thyroxine OR Tiroxina OR Berlthyrox OR Dexnon OR Eferox OR Eltroxin OR Eltroxine OR Euthyrox OR Eutirox OR Hormônio T4 da Tireoide OR Hormônio Tireóideo T4 OR L Thyrox OR L Tiroxina OR L Tiroxina Roche OR L Tiroxina beta OR L-Tireoxina OR Levo T OR Levothroid OR Levothyroid OR Levotireoxina OR Levotiroxina OR Levotiroxina Sódica OR Levoxin OR Levoxyl OR Novotiral OR Novotirox OR Oroxin OR Synthroid OR T4 OR Tetraiodotironina OR Thyrax OR Tireotoxina OR Tireoxina OR Tiroidin OR Tirotoxina OR Tiroxina Leo OR Unithroid) OR (Hypothyroidism OR Hipotiroidismo OR Hipotireoidismo OR Deficiência de TSH OR Deficiência de Tireotropina OR Hipotireoidismo Central OR Hipotireoidismo Primário OR Hipotireoidismo Secundário OR Congenital Hypothyroidism OR Hipotiroidismo Congênito OR Hipotireoidismo Congênito OR Cretinismo OR Cretinismo Endêmico Tipo Mixedematoso OR Mixedema Congênito) AND (Down Syndrome OR Síndrome de Down OR Síndrome de Down OR Mongolismo OR Trissomia do 21 OR Trissomia do Cromossomo 21)

### **A) Descritores indicados pelo MeSH:**

(Thyroxine OR O-(4-Hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine OR Thyroxin OR 3,5,3',5'-Tetraiodothyronine OR T4 Thyroid Hormone OR Thyroid Hormone, T4 OR Synthrox OR Levothyroxine Sodium OR Sodium Levothyroxine OR Thyrax OR Tiroidine OR Tiroxina Leo OR Unithroid OR Eferox OR Eltroxin OR Thevier OR Eltroxine OR Euthyrox OR Eutirox OR L-Thyrox OR L Thyrox OR L-Thyroxin beta OR L Thyroxin beta OR L-Thyroxin Henning OR L Thyroxin Henning OR Levothyroxine OR O-(4-Hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-L-tyrosine OR L-Thyroxine OR L Thyroxine OR L-3,5,3',5'-Tetraiodothyronine OR Levoxine OR Levoxyl OR Lévothyrox OR L-Thyroxine Roche OR L Thyroxine Roche OR Levo-T OR Levo T OR Levothroid OR Novothyral OR Berlthyrox OR Dexnon OR Novothyrox OR Oroxine OR Synthroid OR Levothyroxin Deladande OR Levothyroxin Delalande OR Levothyroid) **OR** (Hypothyroidism OR Hypothyroidisms OR Primary Hypothyroidism OR Hypothyroidism, Primary OR Primary Hypothyroidisms OR Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency OR Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone OR Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating OR Thyroid Stimulating Hormone Deficiency OR Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies OR TSH Deficiency OR Deficiency, TSH OR TSH Deficiencies OR Secondary Hypothyroidism OR Hypothyroidism, Secondary OR Secondary Hypothyroidisms OR Central Hypothyroidism OR Central Hypothyroidisms OR Hypothyroidism, Central OR Congenital Hypothyroidism OR Hypothyroidism, Congenital OR Cretinism OR Endemic Cretinism OR Cretinism, Endemic OR Fetal Iodine Deficiency Disorder OR Myxedema, Congenital) **AND** (Down Syndrome OR Syndrome, Down OR Mongolism OR 47,XY,+21 OR Trisomy G OR 47,XX,+21 OR Down's Syndrome OR Downs Syndrome OR Syndrome, Down's OR Trisomy 21 OR Trisomy 21, Mitotic Nondisjunction OR Down Syndrome, Partial Trisomy 21 OR Partial Trisomy 21 Down Syndrome OR Trisomy 21, Meiotic Nondisjunction)

## II. Newcastle-Ottawa: Escala de avaliação de qualidade

A) Tradução simples (não validada):

### NEWCASTLE – OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade

#### 1. Para estudos de Coortes

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (\*) para cada item numerado dentro das categorias **Seleção e Desfecho**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria **Comparabilidade**.

#### Seleção

1) Representatividade da Coorte exposta

a) verdadeiramente representativa da média \_\_\_\_\_ (descrever) na comunidade \*

b) um pouco representativa da média \_\_\_\_\_ na comunidade \*

c) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários

d) não há descrição de derivação da coorte

2) Seleção da Coorte não exposta.

a) selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta \*

b) selecionada a partir de uma fonte diferente

c) não há descrição de derivação da coorte não exposta

3) Determinação da Exposição.

a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) \*

b) entrevistas estruturadas \*

c) auto-relato escrito

d) sem descrição

4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.

a) sim \*

b) não

### **Comparabilidade**

1) Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise.

a) controles do estudo para \_\_\_\_\_ (selecione o fator mais importante) \*

b) controle do estudo para qualquer fator adicional \* (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

### **Defeço**

1) Determinação do defeço.

a) avaliação cega independente \*

b) registro acoplado \*

c) auto-relato

d) sem descrição

2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos defeços?

a) sim (escolha um adequado período de seguimento para o defeço de interesse) \*

b) não

3) Adequação de acompanhamento da coortes.

a) seguimento completo – todos os indivíduos \*

b) perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > \_\_\_\_\_% (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos)\*

c) taxa de seguimento < \_\_\_\_\_% (selecione um adequado %) e sem descrição das perdas

d) nenhuma declaração

## 2. Para estudos de Caso-Controlle

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (\*) para cada item numerado dentro das categorias **Seleção** e **Exposição**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria **Comparabilidade**.

### Seleção

1) A definição do caso é adequada?

a) sim, com validação independente \*

b) sim, por exemplo, registro de pareamento ou baseado em auto-relato

c) sem descrição

2) Representatividade dos casos.

a) consecutivos ou obviamente representativo de série de casos \*

b) potencial para viés de seleção ou não indicado

3) Seleção dos Controles.

a) controles provenientes da comunidade \*

b) controles provenientes do hospital

c) sem descrição

4) Definição dos controles.

a) sem história de doenças (desfecho) \*

b) sem descrição da fonte

### Comparabilidade

1) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise.

a) controles do estudo para \_\_\_\_\_ (selecione o fator mais importante) \*

b) controles do estudo para qualquer fator adicional \* (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

## **Exposição**

1) Determinação da exposição.

a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) \*

b) entrevista estruturada onde o status caso/controle é “cego/mascarado” \*

c) entrevista aberta para o status caso/controle

d) auto relatório escrito ou registro médico apenas

e) sem descrição

2) Mesmo método de determinação para casos e controles.

a) sim \*

b) não

3) Taxa de não-resposta.

a) mesma taxa para ambos os grupos \*

b) não-respondedores descritos

c) taxa diferente e sem designação

## **B) Instrumento original:**

### **NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**

#### **1. For cohort studies**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*

b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*

c) selected group of users e.g. nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort \*

b) drawn from the different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (e.g. surgical records) \*

b) structured interview \*

c) written self report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes \*

b) no

### **Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis.

a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*

b) study controls for any additional factor \* (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

1) Assessment of outcome.

a) independent blind assessment \*

b) record linkage \*

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur.

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts.

a) complete follow up – all subjects accounted for \*

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias – small number lost – > \_\_\_\_\_%  
(select an adequate %)\*

c) follow up, or description provided of the lost) \*

d) no statement

## **2. For case-control studies**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### **Selection**

1) Is the case definition adequate?

a) yes, with independent validation \*

b) yes, e.g. record linkage or based on self reports

c) no description

2) Representativeness of the cases

a) consecutive or obviously representative series of cases \*

b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of controls.

a) community controls \*

b) hospital controls

c) no description

4) Definition of Controls.

a) no history of disease (endpoint) \*

b) no description of source

### **Comparability**

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis.

a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor.) \*

b) study controls for any additional factor \* (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Exposure**

1) Ascertainment of exposure.

a) secure record (eg surgical records) \*

b) structured interview where blind to case/control status \*

c) interview not blinded to case/control status

d) written self report or medical record only

e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls.

a) yes \*

b) no

3) Non-Response rate.

a) same rate for both groups \*

b) non respondents described

c) rate different and no designation

Fonte: (VON, E., 2013)