



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

Gil Kruppa Vieira

**História natural do hipotireoidismo subclínico não
auto-imune leve em crianças e adolescentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Celia Regina Nogueira

**Botucatu
2023**

Gil Kruppa Vieira

História natural do hipotireoidismo subclínico não
auto-imune leve em crianças e adolescentes

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Fisiopatologia em
Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Celia Regina Nogueira

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB

Vieira, Gil Kruppa.

História natural do hipotireoidismo subclínico não auto-imune leve em crianças e adolescentes / Gil Kruppa Vieira. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Celia Regina Nogueira
Capes: 40101061

1. Criança. 2. Hipotireoidismo. 3. Hormônios tireoidianos.

Palavras-chave: Criança; Hipotireoidismo subclínico; Hormônios tireoidianos.

Dedicatória

Ao meu querido filho **GUSTAVO**,
que me permitiu conhecer o que é **VERDADEIRO AMOR**
e que me inspira a ser uma pessoa melhor a cada dia

Aos meus queridos pais **ANTONIO MANUEL** e **MARIA IZABEL**,
que me deram a oportunidade **DA VIDA** e tantas
oportunidades **NA VIDA**. Os **EXEMPLOS** em cada palavra, em
cada ação, serviram de alicerce e me permitiram chegar onde cheguei.

Ao Mestre **DR. CELSO CHARURI**,
que me apresentou uma **GRANDE CAUSA** e me fez
acreditar na possibilidade de um **MUNDO BEM MELHOR**

Agradecimentos

Esta tese é resultado de uma caminhada que começou há muitos anos atrás, muito antes da iniciar meus estudos em medicina.

Várias pessoas – amigos, familiares, colegas de profissão, professores e pacientes – influenciaram a realização deste trabalho, direta ou indiretamente. Durante esse **PROCESSO**, cada um que foi colocado na minha vida contribuiu, de alguma forma, para que eu chegasse onde cheguei e transformasse este trabalho num **PONTO DE PLENITUDE**.

Contudo, algumas pessoas estiveram mais diretamente conectadas com a materialização deste trabalho e a elas agradeço especialmente:

Aos meus pais **Antonio Manuel e Maria Izabel**, minha irmã **Mariana** e meu filho **Gustavo** por estarem comigo, física e mentalmente, em todos os momentos da minha vida.

À **Professora Célia Regina Nogueira**, minha orientadora, que acreditou no meu potencial, estimulou e sugeriu cada parte deste trabalho e, através de seu exemplo de profissionalismo, contribuiu no meu desenvolvimento profissional e pessoal. Meu eterno agradecimento por me acolher, incentivar e abrir tantas portas, sem as quais, minha carreira acadêmica seria possível.

À **Professora Cátia Regina Branco da Fonseca**, pelo carinho, apoio e sugestões. Sem você, não teria a oportunidade de conhecer a Professora Célia e este trabalho jamais teria se materializado.

Aos **Professores Rossano César Bonatto e Joelma Gonçalves Martin**, por terem aberto as portas do Departamento de Pediatria para mim e me darem a oportunidade de coordenar e conduzir o serviço de endocrinologia infantil do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Ao **Professor José Eduardo Corrente**, pela inestimável ajuda na realização da análise estatística.

Às maravilhosas médicas residentes e ex-residentes da Disciplina de Endo-

crinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Botucatu e minhas amigas pessoais, as Dras. **Nádia Sanches Marin, Fernanda Rossi Zanatta de Moraes, Natália Tonon Domingues da Cruz, Paula Jordani Zaia, Larissa Maria de Lara Lima, Rená Alves, Mariana Quessada Guidi, Eduarda Massad Ruiz Arena, Desiree Cilio Crippa Calil e Isabela Cristina dos Santos**. Sem a preciosa ajuda de vocês na avaliação e no atendimento dos pacientes, seria impossível realizar este trabalho.

Impossível deixar de agradecer aos **médicos residentes da Disciplina de Pediatria**, que também colaboraram no seguimento das crianças selecionadas.

Um agradecimento mais que especial aos meus queridos amigos **Luciana e Lucas Tostes**, pela amizade e cumplicidade ao longo de todos esses anos, pelas viagens, almoços e jantares e, principalmente, pelo suporte e apoio nas horas amargas e difíceis. Vocês tornaram o caminho muito mais leve!

Finalmente, não poderia deixar de agradecer imensamente aos **pais e responsáveis** das crianças seguidas, por permitirem a inclusão de seus filhos e filhas neste estudo.

“Toda a sabedoria é vã exceto quando existe trabalho, e todo o trabalho é vazio exceto se houver amor; e quando trabalhais com amor estais a ligar-vos a vós mesmos, e uns aos outros, e a Deus.

O trabalho é o amor tornado visível.”

Gibran Khalil Gibran

Resumo

Vieira GK. A História Natural do Hipotireoidismo Subclínico Leve Não Auto-Imune em Crianças e Adolescentes [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2023.

Introdução: O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma condição definida bioquimicamente pela elevação persistente nos níveis séricos hormônio tireotrófico (TSH) e níveis normais dos hormônios tireoidianos, com significado clínico e história natural ainda não bem esclarecidos na faixa etária pediátrica. **Objetivos:** Avaliar a evolução natural do HSC não auto-imune leve em crianças e adolescentes, as características clínicas e laboratoriais no momento do diagnóstico e após 24 meses de observação, bem como identificar parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que pudessem prever o risco de persistência no HSC ou progressão para o hipotireoidismo franco. **Casística e métodos:** estudo prospectivo em crianças e adolescentes entre 3 e 15 anos atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas de Botucatu com diagnóstico de HSC. Pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e tireoidite de Hashimoto ou aqueles que receberam levotiroxina ou outros medicamentos que afetam a secreção hormonal tireoidiana foram excluídos. Após consentimento dos responsáveis, os pacientes foram acompanhados durante 24 meses. Em cada visita, foram avaliadas a presença de manifestações de hipotireoidismo, antropometria, exame físico e estadiamento puberal e perfil tireoidiano. Perfis lipídico e glicêmico e idade óssea foram avaliados anualmente. Avaliação ultrassonográfica da tireoide foi realizada em todos os pacientes. **Resultados:** foram seguidos 25 pacientes, sendo 18 (72%) do sexo masculino. No momento da inclusão, a idade média era de $7,6 \pm 2,7$ anos, 23 (92%) eram pré-púberes e 2 pacientes (8%) apresentavam história de alteração em exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito. Os valores médios de TSH e T4 livre eram de $7,2 \pm 1,3$ mUI/L e $1,1 \pm 0,2$ ng/dL, respectivamente e 14 pacientes (56%) apresentaram pelo menos uma variável do perfil lipídico alterado. Dez (40%) pacientes apresentavam hipoplasia tireoidiana na ultrassonografia. Após 24 meses, 19 pacientes (76%) evoluíram com normalização dos níveis de TSH (grupo A), 5 (20%) persistiram com HSC (grupo B) e um paciente (4%) evoluiu com hipotireoidismo franco (grupo C). Nenhum dos pacientes apresentou queda na velocidade de crescimento ou atraso na maturação óssea. Não foram observadas mudanças no escore-Z do IMC entre

o momento de inclusão e o término do período de observação. Sete pacientes (36,8%) do grupo A e 3 pacientes (60%) do grupo B apresentavam hipoplasia tireoidiana, não sendo considerada um fator de risco para a persistência de hipotireoidismo subclínico, evolução para hipotireoidismo franco ou obesidade. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dados antropométricos, história familiar de doença tireoidiana, níveis de TSH e T4 livre no momento de inclusão do estudo e após 24 meses de observação e os grupos. **Conclusões:** O HSC não auto-imune leve mostrou ter uma evolução benigna e auto-limitada na maioria dos pacientes acompanhados e evolução para hipotireoidismo franco foi incomum. Não foram observados efeitos negativos no crescimento, maturação óssea ou desenvolvimento puberal tanto nos pacientes que evoluíram com normalização da função tireoidiana como naqueles que mantiveram elevação do TSH. A frequência de dislipidemia nos pacientes com HSC foi maior que a observada na população pediátrica brasileira e não variou no decorrer do período de observação, porém nenhum dos paciente necessitou de tratamento farmacológico. Não foram identificadas outras alterações laboratoriais nem no momento do diagnóstico bem como durante seu acompanhamento. Não identificamos parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que pudessem prever o risco de persistência do hipotireoidismo subclínico ou progressão para o hipotireoidismo franco.

Descritores: hipotireoidismo subclínico; hormônios tireoidianos; crianças

Summary

Vieira GK. The natural course of mild non-autoimmune subclinical hypothyroidism in children and adolescents [thesis]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2023.

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SCH) is biochemically defined by a persistent elevation in plasma levels of the thyrotrophic hormone (TSH) and normal levels of thyroid hormones. Clinical significance and natural history in the pediatric age group are still unclear. The aims of this study were analyse the clinical and laboratory characteristics of children with mild non-autoimmune SCH by the time of diagnosis and their natural course. **Subjects and methods:** this prospective study evaluated the natural course of HSC in children with non-autoimmune SCH aged from 3 to 15 years for 24 months. Patients with any chronic illness such as obesity, type 1 diabetes mellitus, celiac disease, and Hashimoto's thyroiditis, defined as positive for anti-thyroid peroxidase and/or anti-thyroglobulin and those who received levothyroxine (LT4), medications containing iodine, or drugs known to affect thyroid hormonal secretion or TSH effect were excluded. After approval by the Local Ethics Committee and parental consent, patients were evaluated every 6 months for 24 months. The presence of clinical manifestations of hypothyroidism, anthropometric data and thyroid function were assessed at each visit. Lipids, glucose profile and bone age were assessed annually. Thyroid ultrasonography were performed in all patients. **Results:** We studied 25 patients (18 males, 72%). At baseline, the mean age of was 7.6 ± 2.7 years; 23 patients (92%) were prepubertal and none had clinical manifestations of hypothyroidism. Two patients (8%) had history of abnormal neonatal screening test for congenital hypothyroidism and transient congenital hypothyroidism. TSH e free T4 (FT4) levels were 7.2 ± 1.3 mIU/L and 1.1 ± 0.2 ng/dL, respectively. Fourteen patients (56%) presented at least one altered lipid profile variable. No patient had impaired fasting glycemia or insulin resistance. After 24 months of follow-up, 19 patients (76%) were euthyroid (group A), 5 patients (20%) maintained SCH (group B) and one patient (4%) progressed to overt hypothyroidism (group C). Fourteen patients (56%) normalized thyroid function in the first year of follow-up. Thyroid hypoplasia were found in 10 (40%) of the patients. Seven (36.8%) of them returned to euthyroidal state during the follow-up period and 3 (60%) maintained SCH. No impairment in linear growth and bone maturation was observed in groups A and B. We found no statistically significant

differences in the patients' anthropometric data, family history of thyroid disease, initial TSH levels or presence of dyslipidemia at baseline and after the follow-up period between groups neither correlation between the improvement in thyroid function and normalization in any lipid profile variable. **Conclusions:** Subclinical hypothyroidism evolved benignly, with normalization of thyroid function in most patients, without impairment in growth velocity, bone maturation or BMI. Overt hypothyroidism was an uncommon outcome and could be diagnosed without negative effects on bone maturation or growth.

Keywords: subclinical hypothyroidism; thyroid hormones; child

Lista de Figuras

1	Desenvolvimento embriológico da tireoide	2
2	Bases moleculares do desenvolvimento embriológico tireoidiano	5
3	Síntese dos hormônios tireoidianos	7
4	Função tireoidiana materna e desenvolvimento neurológico fetal	9
5	Diagrama dos pacientes incluídos no estudo	25
6	Achados ultrassonográficos	29
7	Evolução do hipotireoidismo subclínico após 24 meses	30

Lista de Tabelas

1	Cronograma de atividades de acompanhamento dos pacientes	23
2	Características demográficas no momento da inclusão	27
3	Características clínicas e laboratoriais no momento da inclusão no estudo	28
4	Achados clínicos e laboratoriais no momento da inclusão	28
5	Porcentagem de pacientes que normalizaram os níveis de TSH durante o acompanhamento	28
6	Comparação entre as características clínicas no momento de inclusão e após 24 meses	30
7	Comparação entre as características laboratoriais no momento de inclusão e após 24 meses	31

Lista de Abreviaturas

A1c hemoglobina glicada

AF1 função de ativação 1 (*activation function 1*)

ATP trifosfato de adenosina

Ca⁺ cálcio

CoIT colesterol total

D1 deiodinase 1

D2 deiodinase 2

D3 deiodinase 3

DBD domínio de ligação do DNA (*DNA-binding domain*)

DP desvios-padrão

dpc dia pós-concepção

GJ glicemia de jejum

GLUT4 proteína transportadora de glicose 4

HCFMB Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HDL lipoproteínas de alta densidade

HMG-CoA 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA

HOMA-IR modelo de avaliação da homeostase-resistência insulínica (*homeostatic model assessment-insulin resistance*)

HSC hipotireoidismo subclínico

HT hormônios tireoidianos

IMC índice de massa corporal

LBD domínio de ligação ao ligante (*ligand-binding domain*)

LDL lipoproteínas de baixa densidade

LT4 levotiroxina

RI resistência insulínica

RXR receptor de ácido retinóico

SLC5A5 contranportador sódio-iodo (*solute carrier family 5, member 5*)

SREBP-2 proteína de ligação ao elemento regulador de estero 2 (*sterol response element binding protein*)

TBG globulina transportadora de hormônios tireoidianos (*thyroid-binding globulin*)

TALE Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG tireoglobulina

TG-Ab anticorpo anti-tireoglobulina

TPO peroxidase tireoidiana (*thyroid peroxidase*)

TPO-Ab anticorpo anti-peroxidase tireoidiana

TRE elementos de resposta ao hormônio tireoidiano (*thyroid hormone response element*)

TRH hormônio liberador de TSH (*thyroid-stimulating hormone*)

TSH hormônio tireotrófico (*thyrotropin-releasing hormone*)

TSH-R receptor de TSH

Sumário

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xvii
1 Introdução	1
1.1 Desenvolvimento embriológico da glândula tireoidea	1
1.2 Bases moleculares do desenvolvimento tireoidiano	3
1.3 Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos	5
1.4 Mecanismos de ação dos hormônios tireoidianos e efeitos na criança .	6
1.5 Síndrome clínica do hipotireoidismo	10
1.6 Hipotireoidismo subclínico	11
2 Justificativa	15
3 Objetivos	17
4 Casuística e Métodos	19
4.1 Casuística	19
4.2 Métodos	20
4.3 Análise estatística	23
5 Resultados	25
5.1 Apresentação inicial	26
5.2 Seguimento	27
6 Discussão	33
6.1 Discussão da metodologia	33
6.2 Discussão dos resultados	34
A. Aspectos clínicos	34
B. Aspectos laboratoriais	38
C. Aspectos ultrassonográficos	39
6.3 Outras considerações	40

6.4	Considerações finais	42
6.5	Limitações	42
7	Conclusões	43
	Referências bibliográficas	57
	Apêndices	59

1 Introdução

Os hormônios tireoidianos (**HT**) desempenham um papel muito importante durante a infância e adolescência, regulando o desenvolvimento cerebral, controlando a mielinização do sistema nervoso central, diferenciação neuronal, crescimento linear, puberdade e o metabolismo intermediário⁽¹⁻³⁾.

A manutenção dos HT dentro de seus níveis normais necessita da integração entre o hipotálamo e a hipófise que, através de seus hormônios, estimulam a foliculogênese e a expressão de proteínas específicas na membrana celular das células foliculares e de enzimas necessárias para a síntese dos HT, sua liberação e metabolização⁽⁴⁻⁶⁾.

A incapacidade de manter a produção dos HT pode resultar no hipotireoidismo, cujas manifestações clínicas dependem da idade de início, do tempo de duração e do grau de deficiência hormonal, afetando praticamente todos os tecidos^(1,7).

1.1 Desenvolvimento embriológico da glândula tireoide

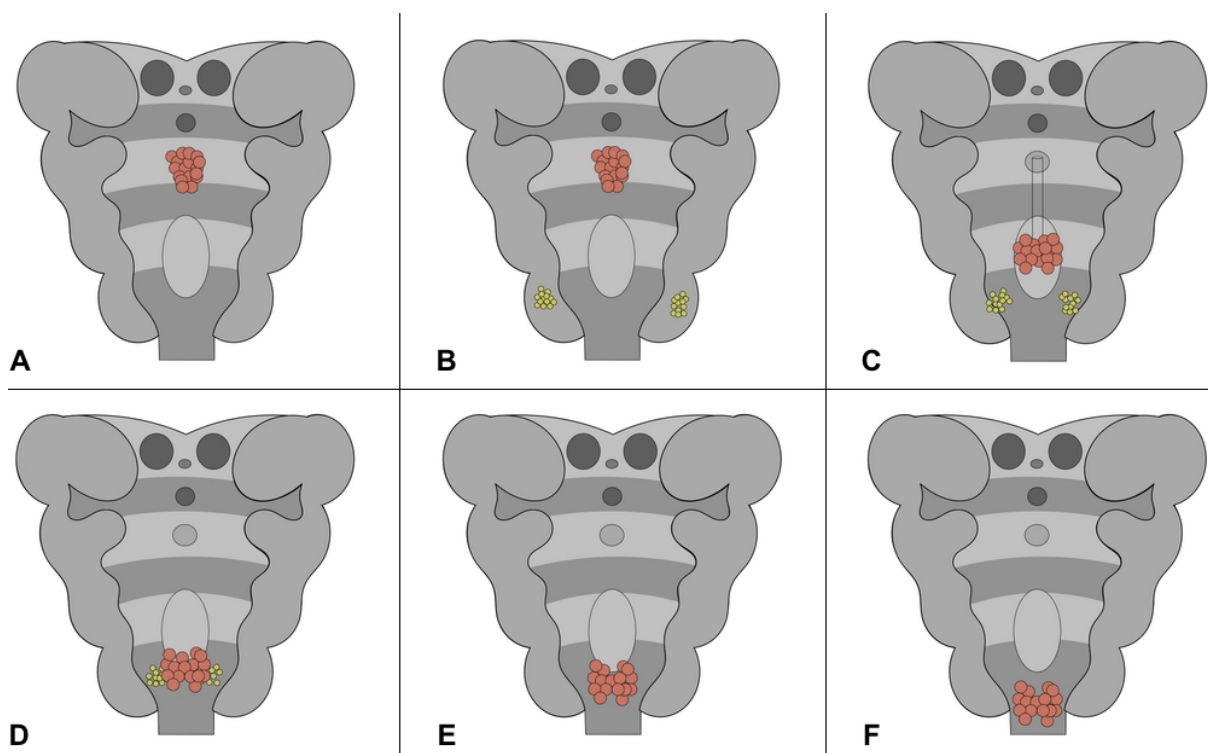
Como as principais etapas morfogênicas da tireoide são semelhantes em humanos e camundongos, o estudo do desenvolvimento embriológico da tireoide é conduzido a partir de modelos experimentais utilizando estes animais e, mais recentemente, no peixe *zebrafish*^(8,9).

Nos humanos, a tireoide é o primeiro órgão endócrino a ser formado. Seu desenvolvimento embriológico inicia-se na quarta semana de gestação, passando por um processo caracterizado por: 1) especificação do domínio tireoidiano no epitélio endodérmico; 2) brotamento do primórdio tireoidiano da faringe ventral; 3) migração do primórdio medial para sua posição final; 4) fusão do primórdio mediano com os primórdios laterais (corpos ultimobranquiais) e 5) diferenciação folicular terminal (**figura 1**)^(8,10-13).

Ao redor do 22º dia pós-concepção (**dpc**), é possível identificar um espessamento do endoderma da cavidade oral primitiva, entre a primeira e segunda bolsas branquiais, próximo da base da língua, formando o **placodio** ou **primórdio tireoidiano**

que, a seguir, invagina-se e cresce caudalmente. Neste mesmo estágio de desenvolvimento, células da crista neural formam um par de estruturas localizadas simetricamente na quarta bolsa faríngea, denominadas **corpos ultimobranquiais**. Por volta do 28º dpc, o primórdio tireoidiano começa a migrar caudalmente pela região anterior do pescoço para uma posição pré-traqueal, permanecendo ligada com o endoderma faríngeo pelo **ducto tireoglosso**. Entre o 30º e 40º dpc, o ducto tireoglosso desaparece e o primórdio tireoidiano perde contato com o assoalho da orofaringe^(6,11).

Figura 1 – Desenvolvimento embriológico da tireoide



Representação esquemática do desenvolvimento embriológico da tireoide: **A.** brotamento do primórdio tireoidiano na faringe ventral primitiva, com posterior invaginação e crescimento caudal; **B.** desenvolvimento dos corpos ultimobranquiais; **C.** migração caudal do primórdio tireoidiano e formação do ducto tireoglosso; **D.** desaparecimento do ducto tireoglosso e fusão do primórdio tireoidiano com corpos ultimobranquiais; **E.** lobulação da glândula resultante, com formação dos lobos direito e esquerdo e **F.** tireoide atinge sua posição final, iniciando a diferenciação terminal das células foliculares

Fonte: elaborado pelo autor

Ao redor do 44º dpc, o primórdio tireoidiano funde-se com os corpos ultimobranquiais e, a seguir, a glândula resultante bifurca-se, formando os lobos tireoidianos direito e esquerdo. Enquanto as células originárias do primórdio tireoidiano continuam a se organizar nos folículos tireoidianos, as células dos corpos ultimobranquiais se espalham pelo espaço interfolicular, dando origem às **celulas parafoliculares** ou **células C**. Por fim, entre o 48º e 60º dpc, a tireoide atinge sua posição final, iniciando a diferenciação terminal das células foliculares^(6,8,9,11,14).

Nesta fase da formação da tireoide, a diferenciação estrutural pode ser des-

crita histologicamente por 3 estágios distintos: 1) estágio pré-coloide; 2) estágio de coloide inicial e 3) estágio de crescimento folicular⁽⁸⁾. No estágio pré-coloide, os lobos tireoidianos consistem de um aglomerado sólido de células epiteliais não polarizadas^(8,15). Ao redor do 60º dpc, as células foliculares sofrem um processo de polarização, adquirindo uma polaridade apical-basal, seguido de organização em estruturas foliculares e crescimento folicular progressivo, denominada de estágio coloide inicial. A seguir, a tireoide adquire a capacidade de captação ativa de iodeto pela membrana basolateral e seu acúmulo no lúmen dos folículos, de síntese de tireoglobulina e de geração de peróxido de hidrogênio na membrana apical, essenciais para a síntese dos HT, iniciando o estágio de crescimento folicular^(8,11,13,15).

Durante o período de morfogênese tireoidiana, o crescimento das células embrionárias independe da ação do hormônio tireotrófico (*thyroid-stimulating hormone*, **TSH**). Somente após o término da formação embriológica da tireoide é que o TSH tem um papel na proliferação e manutenção das células foliculares^(9,10).

1.2 Bases moleculares do desenvolvimento tireoidiano

O desenvolvimento embrionário da glândula tireoide depende da expressão de uma combinação única de vários fatores de transcrição. Estudos em modelos experimentais sugerem que o desenvolvimento embriológico e sua migração dependem da interrelação de fatores de transcrição codificados por, pelo menos, cinco genes: *HHEX*, *NKX2-1*, *FOXE1*, *PAX8* e *NKX2-5* (**figura 2**). Como a expressão desses genes forma uma rede de interações cruzadas, a compreensão do papel de cada um deles isoladamente não está totalmente esclarecida^(6,9,10,12).

HHEX: o gene *Hematopoietically-expressed homeobox* (OMIM: *604420) é uma proteína reguladora essencial do desenvolvimento embrionário, necessário para a formação do tecido endodérmico, sendo assim, crucial para a formação da tireoide durante a embriogênese. Localizado no cromossomo 10q23.33, é constituído por 4 éxons e codifica uma proteína com 270 aminoácidos^(16,17).

Camundongos com *knockout* homozigótico do *HHEX* exibem letalidade embrionária relacionada a alterações em prosencéfalo, fígado e tireoide^(17,18).

NKX2-1: o gene *NK2 homeobox 1* (OMIM: *600635), anteriormente conhecido como *TTF1* (*thyroid transcription factor 1*), está localizado no cromossomo 14q13.3, é formado por três éxons e codifica uma proteína expressa no primórdio tireoidiano e corpos ultimobranquiais, a partir do 22º dpc; nos pulmões e regiões específicas do prosencéfalo ventral, sendo crucial para a manutenção das células progenitoras das células foliculares. Também regula a transcrição de genes específicos envolvidos na síntese hormonal como os genes da tireoglobulina (*TG*), peroxidase tireoidiana (*TPO*),

do cotransportador Na/I (*SLC5A5*) e do receptor de TSH (*TSH-R*)^(8,11,12,14).

Camundongos com *knockout* homozigótico do *NKX2-1* apresentam hipoplasia pulmonar grave e são atireoideos, morrendo pouco após seu nascimento. Já os camundongos com *knockout* em heterozigose não apresentam alterações tireoidianas e desenvolvem-se normalmente. Em humanos, a haploinsuficiência de *NKX2-1* tipicamente cursa com a tríade hipoplasia tireoidiana, coreoatetose e doença pulmonar (síndrome cérebro-pulmão-tireoide, OMIM: #610978)^(14,19,20).

FOXE1: o gene *Forkhead box protein E1* (OMIM: *602617), anteriormente conhecido como *TTF2* (*thyroid transcription factor 2*), é um membro da família *winged-helix*/domínio *forkhead*. Está localizado no cromossomo 9q22.33, é constituído por um único éxon que codifica uma proteína de 367 aminoácidos. Durante desenvolvimento embriológico, esta proteína é expressa na bolsa de Rathke, primórdio tireoidiano, folículos pilosos e no endoderma da orofaringe primitiva. Também é capaz de ligar-se à região promotora dos genes *TG*, *TPO*, *SLC5A5* e *DUOX2*^(6,8,9).

Enquanto camundongos com *knockout* do gene *FOXE1* apresentam aplasia tireoidiana e fenda palatina que levam à morte precoce por incapacidade de se alimentarem, os camundongos com *knockout* em heterozigose são eutireoidianos^(6,14). Em humanos, as mutações homozigóticas do *FOXE1* estão associadas com a síndrome de Bamford-Lazarus (OMIM: #241850), caracterizada por aplasia tireoidiana, fenda palatina, epiglote bífida, atresia de coanas e cabelo espetado^(6,8,9,14).

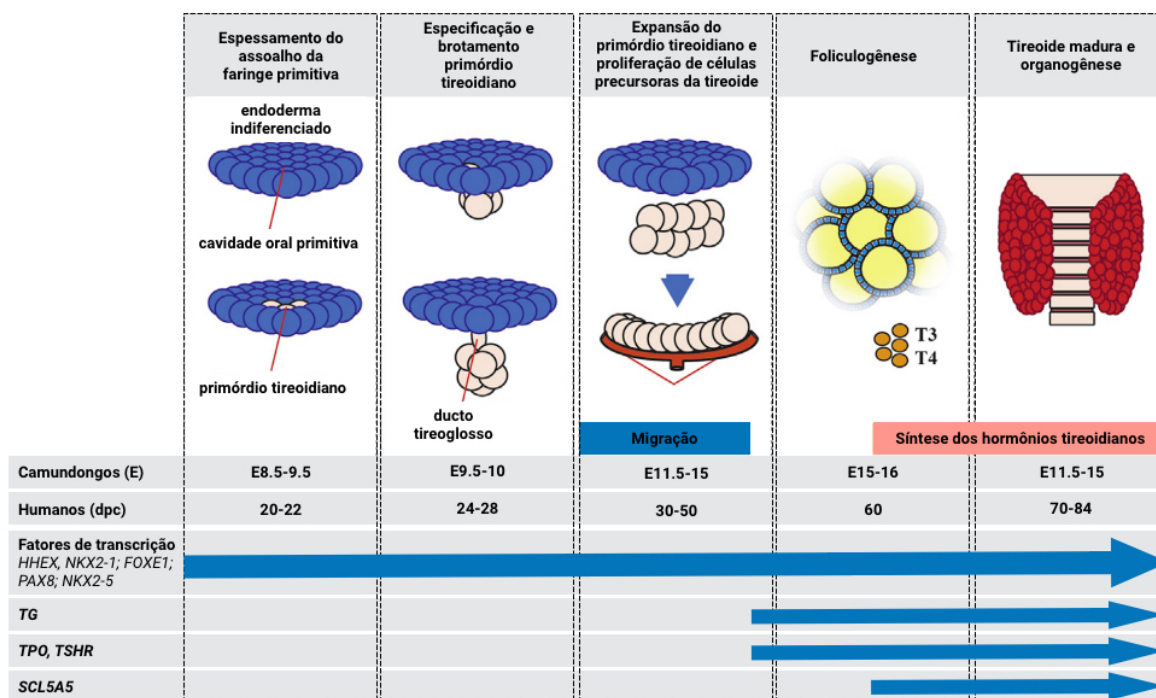
PAX8: o gene *Paired box 8* (OMIM: *167415) é um dos membros da família de fatores de transcrição PAX. Está localizado no cromossomo 2q14, é constituído de 12 éxons e expressa-se a partir do 32º dpc no primórdio tireoidiano e no quarto arco faríngeo. Sua expressão também é detectada nos rins em desenvolvimento, vesícula óptica e sistema nervoso central. Também regula a transcrição dos genes *TG*, *TPO* e *SLC5A5*^(8,11,12,14).

Em modelos experimentais, *PAX8* mostrou-se necessário para o início e manutenção dos genes *FOXE1* e *HHEX*. O *knockout* deste gene está associado com aplasia ou hipoplasia tireoidiana e desorganização folicular, sem malformações em rins ou sistema nervoso. Em humanos, mutações em heterozigose estão associadas ao hipotireoidismo esporádico ou familiar com hipoplasia ou aplasia tireoidianas^(6,8,11).

NKX2-5: é um fator de transcrição contendo homeodomínio que demonstrou estar envolvido no desenvolvimento do coração e da tireoide e parece ter um papel essencial na morfogênese e função cardíaca normal^(21–23). Seu gene (OMIM: *600584) está localizado no cromossomo 5q35.1, é constituído por dois éxons que codificam uma proteína de 324 aminoácidos⁽²⁴⁾. Embora mutações com perda de função tenham sido descritas em pacientes com cardiopatia congênita e tireoide ectópica, seu efeito

nos casos de disgenesias tireoidianas ainda é inconclusivo^(22,23,25,26).

Figura 2 – Bases moleculares do desenvolvimento embriológico tireoidiano



Adaptado de Lof et al.⁽⁶⁾

1.3 Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos

A síntese e secreção dos HT envolve uma série de reações químicas controladas graças a um conjunto de genes que codificam proteínas específicas expressas nas células foliculares e que são controladas pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide⁽⁴⁻⁶⁾.

O hormônio liberador de TSH (*thyrotropin-releasing hormone*, **TRH**) é um tripeptídeo produzido principalmente por neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo e liberado na circulação portal hipofisária, na eminência mediana e transportado até a adeno-hipófise onde, liga-se a seu receptor, expresso na membrana celular dos tireotrofos e estimula a síntese de TSH^(4,27,28).

O TSH é uma glicoproteína heterodimérica formada por duas subunidades ligadas de forma não covalente: uma subunidade α , com 92 aminoácidos, comum aos demais hormônios glicoproteicos (hormônio luteinizante, hormônio foliculo-estimulante e gonadotrofina coriônica) e uma subunidade β com 112 aminoácidos, que confere a especificidade biológica ao hormônio⁽⁴⁾. Sua secreção tem um ritmo circadiano com valores mais baixos pela manhã, com aumento no início da noite e picos durante o início do sono^(28,29).

Uma vez liberado pela hipófise, o TSH liga-se ao seu receptor específico, expresso nas células foliculares, estimulando a expressão de várias das enzimas-chave

envolvidas na síntese dos HT, proteínas de membrana basolateral e apical envolvidas na captação e transporte do iodo para o lúmen dos folículos tireoidianos e na secreção dos HT na circulação (**figura 3**)^(4,5,21,27).

Os HT são formados a partir da **tireoglobulina**, uma glicoproteína produzida pelas células foliculares, cuja estrutura molecular é formada por uma molécula de tirosina (anel interno) ligada a um anel fenil (anel externo) por uma ligação éter. Em cada um desses anéis, estão ligados átomos de iodo absorvidos através da dieta e transportados até a tireoide, onde são incorporados pelas células foliculares e transportados para o lúmen dos folículos tireoidianos, através de uma proteína localizada na membrana apical, a **pendrina**. No lúmen, a tireoglobulina é oxidada e iodada, formando as **iodotirosinas** que, por fim, são acopladas em **T3** (3,5,3'-triiodotironina) ou **T4** (3,5,3',5'-tetraiodotiroxina). Nos humanos, cerca de 80% da secreção dos HT é feita sob a forma de T4 e, o restante, na forma de T3^(4-6,30). Após sua síntese, os HT são armazenados em grânulos no citoplasma das células foliculares e, posteriormente, secretados para a circulação sanguínea através de proteínas transportadoras expressas na membrana basolateral^(5,6,21). Após a sua secreção, os HT podem ser transportados de forma livre ou ligados a proteínas plasmáticas como a globulina transportadora de hormônios tireoidianos (*thyroid-binding globulin*, **TBG**), a transtirretina e a albumina. Apenas uma pequena fração do T3 e T4 liberados é transportada de forma livre^(4,5,30,31).

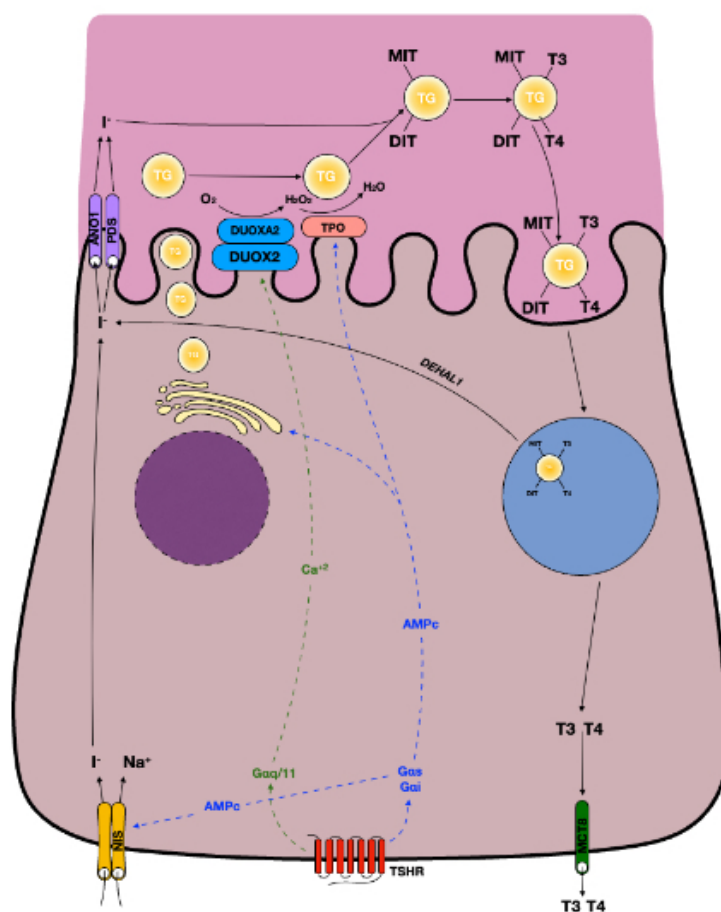
Periféricamente, o T4 é convertido em T3 por um grupo de selenoproteínas denominadas **deiodinases**, expressas distintivamente entre vários tipos de células e tecidos^(4,30). A maioria do T3 origina-se a partir da remoção de iodo do anel externo do T4 (5'-deiodinação) e é catalizada pelas enzimas deiodinase 1 (**D1**) e deiodinase 2 (**D2**)^(4,30).

Além de sua conversão em T3, o T4 pode ser convertido em uma forma inativa, a partir da remoção do iodo do anel interno^(4,30). Embora a D1 tenha a capacidade de deiodinação do anel interno, a deiodinase tipo 3 (**D3**) é a principal enzima envolvida na inativação do T4⁽⁴⁾.

1.4 Mecanismos de ação dos hormônios tireoidianos e efeitos na criança

Os HT exercem seus efeitos após a ligação do T3 em receptores nucleares, pertencentes à superfamília dos receptores nucleares^(21,31). Como os outros membros desta família, os receptores de HT são constituídos por três domínios: um domínio amino-terminal que contém um *motif* de função de ativação 1 (**AF1**), um domínio de ligação do DNA (*DNA-binding domain*, **DBD**) e um domínio carboxiterminal de ligação ao ligante (*ligand-binding domain*, **LBD**)^(4,27,31).

Figura 3 – Síntese dos hormônios tireoidianos



Adaptado de Lof *et al.* ⁽⁶⁾

Os receptores de HT são codificados por dois genes distintos, $TR\alpha$ e $TR\beta$ (*THRA* e *THRB*, respectivamente) cujas estruturas são semelhantes nos domínios DBD e LBD, diferindo na porção aminoterminal.

Por *splicing* alternativo, o gene *THRA* produz três isoformas distintas com tamanho e padrão de expressão distintos: TR α 1, TR α 2 e TR α 3^(4,32).

A isoforma TR α 1 está expressa predominantemente no cérebro, músculos esqueléticos e coração e tem grande importância fisiológica por sua capacidade de ligação com os HT^(4,32). As isoformas TR α 2 e TR α 3 são semelhantes à TR α 1, com exceção da região carboxiterminal, o que impede a ligação do T3 a esses receptores, agindo para reduzir sua ação^(4,27).

O gene *THRB* também produz três isoformas diferentes, por *splicing* alternativo. Enquanto a isoforma TR β 1 está largamente expressa em todos os tecidos, as isoformas TR β 2 e TR β 3 tem padrões mais restritos e distintos de expressão: TR β 2 expressa-se principalmente no hipotálamo, hipófise, cérebro, orelha interna e retina e TR β 3 em rins, fígado e pulmões⁽³²⁾. Somente as isoformas TR β 1 e TR β 2 foram identificadas nos seres humanos⁽⁴⁾. Desta forma, as isoformas mais importantes para a ação

dos HT são TR α 1, TR β 1 e TR β 2⁽⁴⁾.

Na ausência do T3, o receptor do hormônio tireoidiano não ligado se liga ao receptor de ácido retinóico (**RXR**), formando um heterodímero que se liga a sequências específicas do DNA denominadas elementos de resposta ao hormônio tireoidiano (*thyroid hormone response element*, **TRE**) e a proteínas correpressoras como NCoR ou SMRT, reprimindo a expressão dos genes alvo^(4,27,31,32). Após a ligação do T3 ao domínio LBD de seus receptores, a ligação com as proteínas correpressoras é interrompida seguida da ligação de proteínas coativadoras que vão modificar a expressão desses genes-alvo^(4,31).

Os efeitos não genômicos do HT são mediados por proteínas na membrana celular como integrina $\alpha v \beta 3$ e receptores citoplasmáticos que respondem tanto a T3 quanto a T4, bem como a outros metabólitos de HT^(4,32,33).

Os HT são indispensáveis durante toda a vida e desempenham um papel muito importante na criança desde a vida fetal, período neonatal e durante todo o seu crescimento, regulando o desenvolvimento cerebral, crescimento linear, puberdade e metabolismo e seus efeitos biológicos vão depender de fatores como níveis locais de T3; do padrão de expressão dos diferentes subtipos de receptores e suas modificações pós-traducionais e de sua interação com as proteínas correpressoras e coativadoras^(2,3,32,34–36).

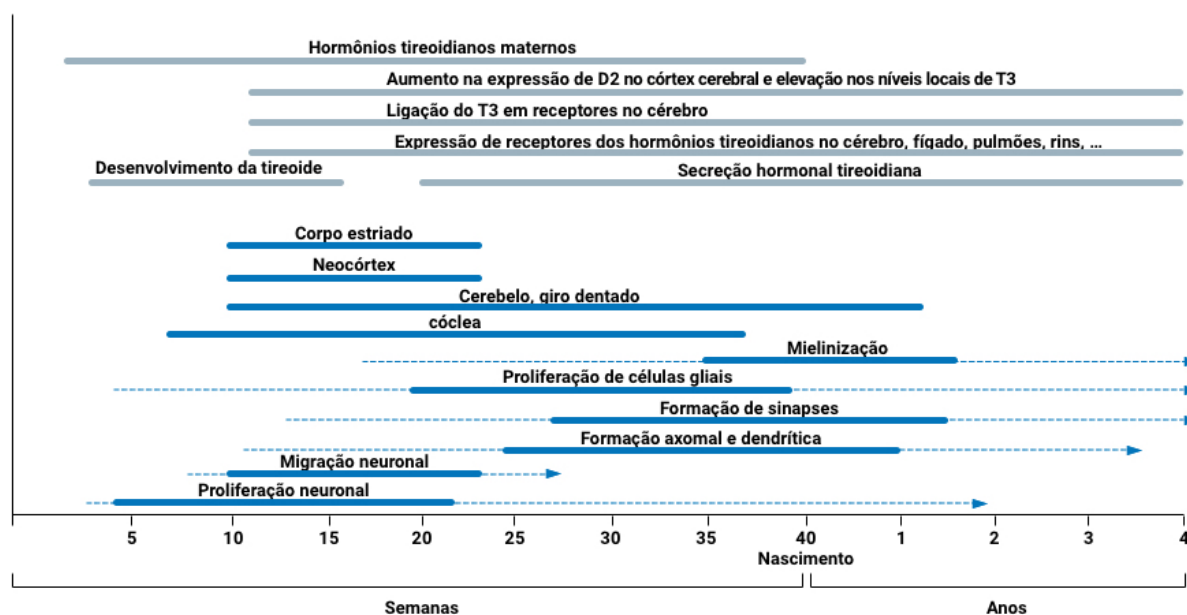
Durante o desenvolvimento do sistema nervoso central pré e pós-natal, os HT apresentam ações bem definidas na proliferação e diferenciação de astrócitos, mielinização, crescimento dendrítico e axonal e formação de sinapses (**figura 4**)^(4,37).

Embora a secreção do TRH pelo hipotálamo fetal inicie-se ao redor da 8ª semana de gestação, os níveis de TSH na circulação fetal permanecem baixos até a 18ª semana^(38,39). A transferência placentária dos HT maternos permitem o desenvolvimento neurológico e crescimento fetal até que a hipófise e a tireoide fetais estejam funcionalmente maduras^(38,39).

Os HT também desempenham um papel importante na regulação do balanço energético, controlando o metabolismo energético, produção de calor basal e metabolismo adaptativo, incluindo nos tecidos adiposos branco e marrom. Os HT também potencializam a ação adrenérgica, aumentando a expressão da D2 e a produção de trifosfato de adenosina (**ATP**), além de manter os gradientes iônicos de Na⁺/K⁺ através da membrana celular e de cálcio (**Ca²⁺**), entre o citoplasma e o retículo sarcoplasmático^(4,27,32).

Da mesma forma, os HT estimulam o metabolismo de gorduras, glicose e proteínas, estimulando a síntese hepática de ácidos graxos e sua esterificação em

Figura 4 – Ontogenia da função tireoidiana durante a gestação e primeiros anos de vida e desenvolvimento neurológico de estruturas neurológicas no feto



Adaptado de Patel *et al.* ⁽³⁷⁾

triglicerídeos; a síntese de colesterol, aumentando a captação de colesterol através do receptor de LDL, bem como o aumento da oxidação de ácidos graxos. Nos músculos esqueléticos, além do seu papel na função contrátil e regeneração, aumenta a expressão da proteína transportadora de glicose 4 (**GLUT4**), responsável por transportar glicose para as células musculares. Nos adipócitos, também regula positivamente a expressão da GLUT4 ^(4,27,40).

Os HT também regulam a síntese e a degradação do colesterol, modulando a atividade das principais enzimas envolvidas no metabolismo lipídico como a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (**HMG-CoA**) redutase e fatores de transcrição que regulam a expressão hepática e periférica do receptor de LDL (**LDL-R**), como a proteína de ligação ao elemento regulador de esteroide 2 (*sterol response element binding protein*, **SREBP-2**) ^(27,40–42).

No sistema cardiovascular, os HT regulam a expressão de múltiplos genes contratilidade miocárdica, incluindo os genes que codificam o canal Ca^{+2} -ATPase expresso no retículo sarcoplasmático, fosfolambano, as miosinas de cadeia pesada α e β e o receptor β -adrenérgico ^(4,43,44).

Além do seu papel no crescimento fetal, os HT são essenciais para o crescimento linear pós-natal. Na placa de crescimento, regulam positivamente a diferenciação das células progenitoras dos condrócitos, sua maturação e simultaneamente inibem sua proliferação, resultando no acúmulo de condrócitos hipertróficos; estimulam a síntese de matriz extracelular da cartilagem e a mineralização óssea, além do modelamento e

remodelamento ósseo^(4,45–47).

1.5 Síndrome clínica do hipotireoidismo

Apesar da associação entre o bócio e retardo mental ser reconhecido desde, pelo menos o século XVIII, a síndrome clínica do hipotireoidismo foi descrita por *sir* William Gull somente em 1874 e pode ser definida como um estado clínico resultante da diminuição na produção ou ação inadequada dos HT^(1,7,48,49).

Conforme sua etiologia, o hipotireoidismo pode ser classificado como **pri-mário**, quando a tireoide é incapaz de produzir os HT adequadamente, apesar da integridade do hipotálamo e hipófise ou como **central**, quando o hipotálamo e a hipófise não respondem de maneira adequada em aumentar os níveis de TSH quando os níveis de HT encontram-se diminuídos^(1,48,50).

Em países onde o sal de cozinha passou a ser iodado, as causas mais comuns de hipotireoidismo são o hipotireoidismo congênito e a tireoidite crônica auto-imune. O hipotireoidismo central é muito mais incomum e geralmente está associado a outras deficiências hormonais hipofisárias^(1,48).

O hipotireoidismo congênito é uma doença rara e, no Brasil, acomete 1 em cada 2.595 a 4.795 nascidos vivos^(51,52). Em aproximadamente 85% dos casos, é causado pelo desenvolvimento embriológico tireoidiano anormal, resultando em ectopia, aplasia ou hipoplasia tireoidiana^(1,53,54). O hipotireoidismo congênito também pode ser resultado de um defeito em qualquer uma das etapas na síntese dos HT^(1,53). Enquanto as desormoniogêneses têm um padrão de herança autossômico recessivo, as disgenesias normalmente são esporádicas e idiopáticas^(1,53).

Graças à passagem transplacentária dos HT maternos, a maioria dos recém-nascidos com hipotireoidismo congênito não apresenta manifestações clínicas nos primeiros dias de vida⁽¹⁾. Posteriormente, essas crianças podem apresentar icterícia prolongada, hipotonia, sucção débil e edema de mãos e pés que evoluem progressivamente com atraso no fechamento das fontanelas, macroglossia, letargia, pele seca, pálida e fria, *failure to thrive* e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor^(1,7,50). Cerca de 10% destas crianças podem apresentar outras malformações congênitas⁽⁵⁰⁾.

Como a maioria destas crianças é assintomática nos primeiros dias de vida, a identificação dos recém-nascidos com hipotireoidismo congênito é feita pelo exame de triagem neonatal ("Teste do Pezinho"), coletado entre o 3º e 5º dia de vida, com a determinação dos níveis de TSH no exame de triagem neonatal. O Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde considera como normal valores de TSH menores que 10 mUI/L em crianças nascidas à termo e com mais de 48 horas de vida.

Como os testes de triagem neonatal não são diagnósticos, todas as crianças com valores de TSH acima de 10 mUI/L devem ser reavaliadas o mais breve possível e submetidas à determinação dos níveis de TSH e T4 livre séricos⁽⁵⁵⁾. Níveis de TSH séricos acima de 9 mUI/L associados ou não à diminuição de T4 livre sugerem hipotireoidismo congênito e devem iniciar o tratamento com levotiroxina (LT4)^(1,7,50,54,55).

A tireoidite crônica auto-imune é causa mais comum de hipotireoidismo adquirido tanto na faixa etária pediátrica como em adultos^(1,56,57). Sua prevalência também varia conforme a localização geográfica, sexo e idade, sendo diagnosticada mais frequentemente em meninas durante a puberdade⁽¹⁾. Vários fatores estão envolvidos na patogênese da tireoidite auto-imune e, aproximadamente 50% dos indivíduos, tem história familiar de doença tireoidiana auto-imune^(1,57). Algumas condições clínicas como a síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Noonan e doenças auto-imunes como o diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca e as síndromes poliglandulares auto-imunes também podem cursar com hipotireoidismo^(1,35,56,57).

Seu quadro clínico vai depender da idade, do tempo de duração e do grau de deficiência hormonal, afetando praticamente todos os tecidos em maior ou menor intensidade^(1,7). As manifestações clínicas mais comuns são o bócio, constipação, intolerância ao frio, irregularidade menstrual e fadiga. Nos casos mais graves e de duração mais prolongada, as crianças podem apresentar retardo de crescimento, mixedema em face e extremidades e atraso puberal que, somado à desaceleração do crescimento, pode comprometer a estatura final^(1,7,57).

As crianças com suspeita de hipotireoidismo adquirido também devem ser avaliadas laboratorialmente, através da determinação dos níveis de TSH e T4 livre^(1,7,57). Com o desenvolvimento de novas metodologias laboratoriais nos últimos anos, os valores de referência de TSH considerados antes como normal, modificaram-se para valores cada vez menores e, embora exista uma grande variação entre os diferentes ensaios utilizados e os valores normais de TSH variem conforme a faixa etária, de modo geral, considera-se como elevados os valores de TSH acima de 4,5 mUI/L^(2,58).

1.6 Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico (**HSC**) é uma condição definida bioquimicamente pela elevação persistente nos níveis séricos de TSH e níveis normais dos HT^(2,29,59,60) e, de acordo com o risco de progressão para o hipotireodismo franco, pode ser classificado em **leve**, quando os valores de TSH encontram-se entre o limite superior da normalidade e menores que 10 mUI/L e **grave**, quando encontram-se acima de 10 mUI/L⁽²⁹⁾.

Enquanto o HSC é uma situação comum nos adultos, podendo estar presente em até 20% dessa população, acometendo principalmente mulheres, caucasianos e

peessoas com idade mais avançada, sua real ocorrência na faixa etária pediátrica é desconhecida, havendo relatos que variam de 1,7% e 5,7%^(2,29,59,61).

Crianças e adolescentes com doenças auto-imunes como diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca; obesidade ou algumas condições cromossômicas ou genéticas representam grupos onde a prevalência de HSC é mais elevada^(1,2,29,62–64). Crianças que apresentaram alteração em exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e hipertirotropinemia neonatal transitória também tem uma frequência maior de HSC, quando comparadas às crianças que com exame de triagem neonatal normal^(65–67). Outras situações menos frequentes também associadas ao HSC são o uso de fórmulas à base de soja e de medicamentos contendo iodo, medicamentos antirretrovirais e anti-epilépticos^(1,2,29,59).

Na população adulta, é reconhecido o papel do HSC no comprometimento da função cognitiva, aumento no risco de doença cardiovascular e deterioração da taxa de filtração glomerular^(3,60,61,68). Disfunção sistólica e diastólica de ventrículo esquerdo e prejuízo no relaxamento vascular foram descritos mesmo em pacientes com discretas elevações nos níveis de TSH⁽⁶⁹⁾. Aumento da resistência vascular sistêmica e alteração da complacência vascular também foram relatados em pacientes com HSC⁽⁷⁰⁾.

Além do impacto direto no sistema cardiovascular, alterações metabólicas como elevação nos níveis de colesterol total (**CoIT**), lipoproteínas de baixa densidade (**LDL**) e triglicerídeos; aumento na resistência insulínica (RI) e espessamento da camada íntima-média da artéria carótida foram descritas nos pacientes com HSC grave, contribuindo também para aumentar o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e de doença hepática gordurosa não-alcoólica^(71–74). Apesar de tais alterações metabólicas, o papel da levotiroxina na redução do risco de doenças cardiovasculares em indivíduos com HSC permanece incerto^(60,61,68).

Na faixa etária pediátrica, o número de estudos ainda é pequeno e faltam grandes estudos observacionais prospectivos e ensaios clínicos randomizados. Na maioria dos estudos, os efeitos do HSC ainda não estão bem estabelecidos e os achados ainda são inconsistentes. Alguns desses estudos identificaram discretas alterações metabólicas como diminuição nos níveis de lipoproteína de alta densidade (**HDL**) e leve aumento na relação triglicerídeos/HDL⁽⁷⁵⁾ além de alterações sutis em escores cognitivos, na compreensão verbal, memória imediata e de longo prazo e níveis de atenção em crianças e adolescentes com HSC^(34,36,76,77). Além disso, a elevação nos níveis de TSH foi associada positivamente à elevação da pressão arterial sistólica e diastólica, sugerindo sua associação a um risco aumentado de hipertensão arterial em crianças e adolescentes⁽⁷⁸⁾. Por outro lado, impactos na estatura, velocidade de crescimento, maturação óssea e densidade mineral óssea não foram identificados em

crianças com HSC^(36,79). Apenas em crianças com diabetes mellitus tipo 1 e HSC grave é que foi observada a baixa estatura⁽⁸⁰⁾. Portanto, tanto o significado clínico como a necessidade de tratamento com LT4 ainda são motivos de debate^(2,29,34,36,59).

Por se tratar de uma situação pouco frequente na população pediátrica, o número de estudos abordando a história natural do HSC nesta faixa etária é pequeno e a maioria deles avaliou pacientes com tireoidite auto-imune. Estudos que avaliaram crianças e adolescentes com HSC não auto-imune mostraram que a normalização dos níveis de TSH ocorre na maioria dos indivíduos nos meses subsequentes mas podem manter-se discretamente elevados num período de até 5 anos^(1-3,79,81). Crianças e adolescentes com obesidade também tendem a normalizar os níveis de TSH após a perda ponderal^(2,29,62). Embora seja incomum, alguns pacientes podem progredir para o hipotireoidismo franco, condição sabidamente associada ao desenvolvimento de dislipidemia, prejuízo no crescimento linear, desenvolvimento puberal e função cognitiva⁽²⁾. Pacientes com HSC causado por tireoidites auto-imunes, com HSC grave ou aqueles com bócio apresentam um risco maior para a progressão ao hipotireoidismo franco já reconhecidos^(1,2,35,81). Pacientes com síndrome de Turner ou síndrome de Down também pertencem a um grupo de risco para o desenvolvimento de hipotireoidismo franco⁽⁸²⁾.

2 Justificativa

No Brasil, não existem estudos prospectivos que avaliem as características clínicas e laboratoriais de crianças com hipotireoidismo subclínico não auto-imune leve no momento do diagnóstico e sua história natural, bem como parâmetros clínicos ou laboratoriais que poderiam prever o risco de persistência no HSC ou progressão para o hipotireoidismo.

3 Objetivos

Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi:

- avaliar a evolução natural do hipotireoidismo subclínico não auto-imune leve em crianças e adolescentes

Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- avaliar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com hipotireoidismo subclínico no momento do diagnóstico e após 24 meses de observação
- identificar parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que podem prever o risco de persistência no hipotireoidismo subclínico ou progressão para o hipotireoidismo franco

4 Casuística e Métodos

4.1 Casuística

Para atingir os nossos objetivos, foi realizado estudo de coorte prospectivo no qual 25 crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (**HCFMB**), foram acompanhados durante o período de 24 meses.

Foram convidados a participar do estudo todas as crianças e adolescentes, de ambos os sexos, atendidos consecutivamente no ambulatório de endocrinologia pediátrica do HCFMB, que atendiam os seguintes critérios:

- idade entre 3 e 15 anos;
- diagnóstico de hipotireoidismo subclínico não auto-imune leve, definido por: 1) elevação persistente dos níveis séricos de TSH acima dos valores de referência e abaixo de 10 mUI/L e níveis séricos de T4 livre dentro dos limites de normalidade em dois exames consecutivos, realizados com intervalo entre 6 semanas e 4 meses; 2) não detecção dos anticorpos tireoidianos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina e 3) descartada qualquer causa identificável de elevação nos valores de TSH;
- crianças cujos responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - **TCLE (Apêndice 1)**;
- assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido - **TALE (Apêndice 2)** de pacientes com mais de 11 anos.

Foram excluídas do estudo crianças e adolescentes que apresentavam algum dos seguintes critérios:

- realização prévia de procedimentos cirúrgicos da tireoide ou radioterapia em região cervical;
- diagnóstico de doenças tireoidianas evidentes;
- diagnóstico de doenças crônicas que pudessem alterar a função tireoidiana, como obesidade exógena, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Cushing, doença celíaca

ou pacientes com síndromes genéticas;

- gravidez;
- uso de medicamentos que continham iodo, como iodopovidona, tintura de iodo, amiodarona ou contrastes iodados ou medicamentos que pudessem afetar a secreção dos hormônios tireoidianos ou a ação do TSH, como glicocorticoides inalatórios ou sistêmicos e medicamentos anti-epilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou valproato de sódio até 3 meses antes de sua inclusão no estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CAAE: 37370820.1.0000.5411).

4.2 Métodos

Durante uma consulta médica ambulatorial, os pacientes que preenchem os critérios clínicos para sua inclusão no estudo foram convidados a participar. Foi realizada uma breve explicação sobre os objetivos, sua justificativa e metodologia, o esclarecimento das dúvidas e a devida assinatura do TCLE e TALE, quando cabível.

Avaliação clínica inicial

Para a padronização da coleta de dados, todas as informações coletadas durante o estudo foram registradas em formulário apropriado (**Apêndice 3**).

Os pacientes, seus pais ou responsáveis foram interrogados quanto a presença de manifestações clínicas sugestivas de hipotireoidismo, história familiar de doenças tireoidianas e antecedentes pessoais como uso medicamentos que pudessem interferir na função tireoidiana, informações sobre parto, idade gestacional, peso e comprimento de nascimento; alteração em exames de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito ou uso de LT4 logo após o nascimento ou nos primeiros três anos de vida. As crianças foram consideradas como prematuras e baixo peso ao nascer conforme as definições da Organização Mundial de Saúde⁽⁸³⁾ e nascidas pequenas para a idade gestacional se o escore-Z do peso ou do comprimento eram menores que -2 desvios-padrão (**DP**)^(84,85).

Para cálculo da estatura-alvo dos pacientes, foi utilizada a equação de Tanner⁽⁸⁶⁾. A estatura dos pais foi determinada por aferição dos mesmos ou referida, quando um dos pais não estava presente à consulta. A aferição da estatura foi realizada utilizando-se um estadiômetro fixado na parede modelo E150A (Tonelli Equipamentos Médicos, Brasil), com o indivíduo descalço e posicionado no centro do estadiômetro, com a cabeça, ombros, nádegas e calcanhares encostados na parede.

A avaliação clínica constou de avaliação antropométrica, com aferição do peso, estatura e índice de massa corporal (**IMC**), expressos em desvios-padrão, de acordo com as referências da Organização Mundial da Saúde^(87,88) e de exame físico completo, incluindo a pesquisa e identificação de bócio à palpação e estadiamento puberal, utilizando-se a escala de estadiamento puberal de Tanner^(89,90). O peso foi aferido em balança eletrônica digital modelo W200-A (Welmy Balanças, Brasil), com o paciente descalço e vestindo roupas leves. A estatura foi aferida utilizando-se o mesmo estadiômetro e mesma técnica descrita anteriormente. O IMC foi calculado pela divisão do peso corporal total (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). Os escores-Z da estatura e IMC foram calculados por meio dos softwares Anthro e AnthroPlus (World Health Organization, 2009)^(91,92).

Avaliação laboratorial inicial

Para o diagnóstico do HSC, investigação laboratorial das etiologias de HSC e das alterações metabólicas frequentemente presentes em pacientes com hipotireoidismo, todos os pacientes foram submetidos à coleta de aproximadamente 10 mL de sangue periférico realizada no setor de coletas ambulatoriais do HCFMB. Após sua coleta, as amostras de sangue foram transferidas para 4 tubos contendo gel. O material foi mantido em bancada à temperatura ambiente e encaminhado ao Serviço de Laboratório Clínico do HCFMB, onde foram realizadas a determinação dos níveis séricos de TSH e T4 livre, pesquisa dos auto-anticorpos anti-peroxidase (**TPO-Ab**) e anti-tireoglobulina (**TG-Ab**), IgA total e anti-transglutaminase IgA, glicemia de jejum, insulina basal, hemoglobina glicada (**A1c**) e perfil lipídico com 12 horas de jejum (CoIT, HDL e triglicerídeos).

As concentrações séricas de TSH, T4 livre, TPO-Ab, TG-Ab e insulina foram determinadas através de eletroquimioluminescência [valores de referência: TSH: 0,35 a 4,94 mUI/L; T4 livre: 0,7 a 1,4 ng/dL; TPO-Ab: inferior a 5,61 UI/mL; TG-Ab: inferior a 4,11 UI/mL; insulina: 2,5 a 25 µUI/mL]; glicemia de jejum (**GJ**) e perfil lipídico foram obtidos através de química seca [valores de referência: GJ: 70 a 99 mg/dL; CoIT: inferior a 190 mg/dL; HDL: 40 a 60 mg/dL; triglicerídeos: inferior a 150 mg/dL]. Para a determinação dos níveis de LDL, foi utilizada a equação de Friedewald⁽⁹³⁾. → Verificar kits utilizados na determinação de TSH e T4 livre.

Além da avaliação laboratorial, todas as crianças realizaram radiografia de mão esquerda para determinação da idade óssea, estimada através do método de Greulich & Pyle⁽⁹⁴⁾.

Avaliação e morfologia tireoidianos

Para a adequada avaliação do volume e morfologia tireoidianos, foi realizada ultrassonografia de tireoide, utilizando aparelho de alta resolução equipado com uma sonda linear de 2–11 MHz, modelo GE LOGIQ S8 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, EUA). O volume de cada lobo tireoidiano foi estimado pela determinação do comprimento, altura e largura e calculado utilizando-se a fórmula: largura x comprimento x altura x 0,523. O volume tireoidiano foi determinado pela soma dos volumes de cada lobo tireoidiano e do istmo e comparado com as referências para a faixa etária pediátrica⁽⁹⁵⁾. Hipoplasia tireoidiana foi definida como o volume total da tireoide menor de -2 DP.

Avaliação de alterações metabólicas associadas ao hipotireoidismo subclínico

Glicemia de jejum alterada foi definida como GJ acima de 100 mg/dL⁽⁹⁶⁾. Para crianças com idade entre 3 e 9 anos, a RI foi definida por valores de HOMA-IR acima do percentil 90⁽⁹⁷⁾. Para crianças maiores, a RI foi definida de acordo com o consenso da *International Diabetes Federation*⁽⁹⁸⁾. Para determinação do índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) foi utilizada a fórmula: [glicemia de jejum (mg/dL) x insulina de jejum (μ UI/mL)]/405⁽⁹⁹⁾.

A presença de dislipidemia foi determinada de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁽¹⁰⁰⁾: HDL abaixo de 45 mg/dL, LDL acima de 110 mg/dL e triglicerídeos acima de 75 mg/dL em menores de 9 anos e acima de 90 mg/dL em crianças mais velhas.

Acompanhamento clínico dos pacientes

Todos os pacientes foram avaliados ambulatorialmente a cada 6 meses por 24 meses. Em cada avaliação, os pacientes e/ou seus pais ou responsáveis foram interrogados quanto à presença de sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo e uso medicamentos que pudessem interferir na função tireoidiana e sua avaliação clínica constou de exame clínico que incluiu a aferição de peso, estatura, IMC, presença de bócio à palpação e estadiamento puberal, conforme descrito acima.

Para cada consulta, foram solicitados exames de avaliação de função tireoidiana e, a cada 12 meses, além dos exames de função tireoidiana, foram solicitados GJ, insulina basal, A1c, CoIT, HDL, triglicerídeos e idade óssea.

Após o período de acompanhamento, os pacientes foram classificados, de acordo com a evolução clínica, em três grupos: **grupo A**: pacientes que evoluíram com normalização dos níveis de TSH; **grupo B**: pacientes que persistiram com HSC e **grupo C**: pacientes que evoluíram com hipotireoidismo franco.

A **tabela 1** mostra o cronograma de atividades no acompanhamento dos pacientes do estudo.

Tabela 1 – Cronograma de atividades de acompanhamento dos pacientes

	V0 (inclusão)	V1 (6 meses)	V2 (12 meses)	V3 (18 meses)	V4 (24 meses)
Assinatura do TCLE e TALE	X				
Avaliação clínica	X	X	X	X	X
Avaliação laboratorial	X	X	X	X	X
Ultrassonografia de tireoide	X				
Idade óssea	X		X		X

Legendas: TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido; TALE – termo de assentimento livre e esclarecido

4.3 Análise estatística

O tamanho amostral deste estudo foi baseado no cálculo amostral de outro estudo que seria realizado, cujo desfecho final seria a identificação de variantes genéticas patogênicas ou polimorfismos utilizando o método de sequenciamento de éxons em crianças que apresentassem hipoplasia tireoidiana e evoluíssem com persistência do HSC ou com hipotireoidismo franco. Entretanto, por encontrarmos dificuldades técnicas que impediram a realização da investigação molecular, utilizamos amostragem de conveniência.

Os dados compilados foram armazenados em uma base de dados, utilizando-se o programa LibreOffice Calc versão 7.3 (The Document Foundation), posteriormente exportada para o programa SAS for Windows (versão 9.4).

Com os dados obtidos, foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana para as variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas.

A comparação de médias entre momentos para variáveis quantitativas foi feito utilizando ANOVA em medidas repetidas no caso de dados com distribuição simétrica. Em caso de assimetria, o mesmo modelo foi utilizando ajustando uma distribuição gama.

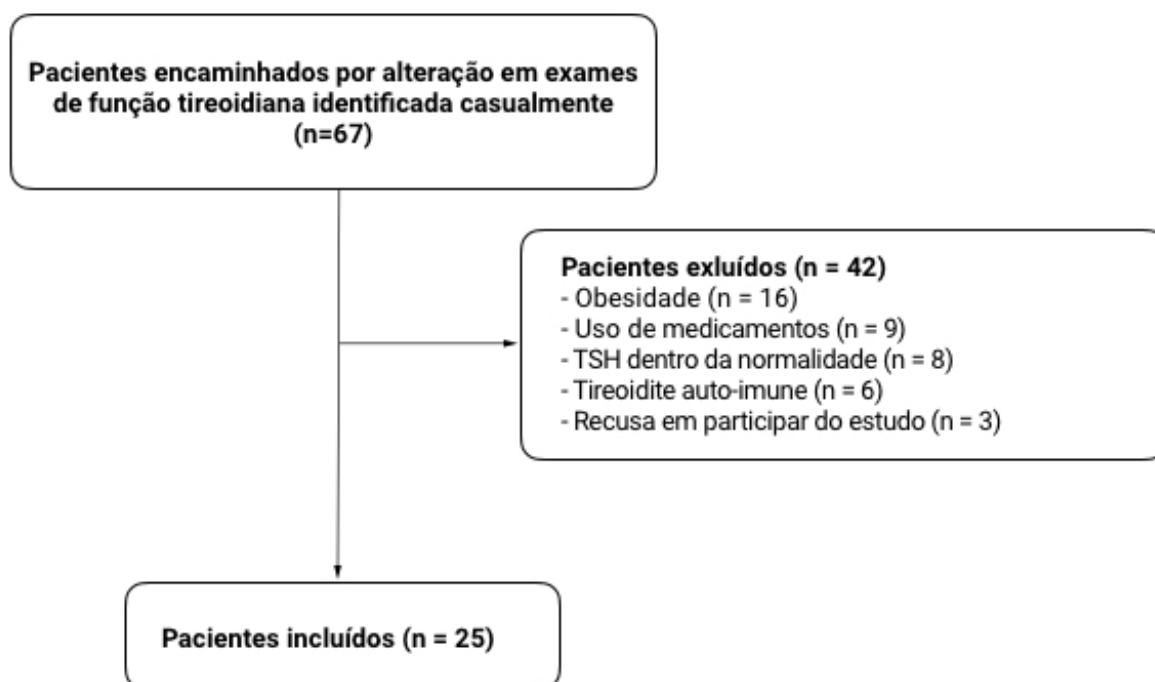
A análise das variáveis categorizadas nos momentos inicial e após 24 meses foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de tendência. Associações com o desfecho final considerando dados nos momentos foram obtidas pelo teste qui-quadrado.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

5 Resultados

Durante o período de inclusão, entre dezembro de 2017 e novembro de 2020, 67 pacientes foram encaminhados ao ambulatório de endocrinologia pediátrica, por alteração em exames de função tireoidiana identificada casualmente em exames de rotina. Destes, foram excluídos 30: 16 por obesidade, nove por uso de medicamentos anti-epilépticos ou LT4 e cinco por já possuírem auto-anticorpos pesquisados e identificados. Dos 37 pacientes restantes, todos foram submetidos a nova avaliação laboratorial e nove foram excluídos: oito tinham níveis de TSH dentro do normal e, em um paciente, foram identificados auto-anticorpos tireoidianos. Vinte e oito pacientes foram convidados a participar do estudo e três destes foram excluídos por recusa dos responsáveis em participar (**figura 5**).

Figura 5 – Diagrama dos pacientes incluídos no estudo



Fonte: elaborado pelo autor

5.1 Apresentação inicial

Dos 25 participantes incluídos, 18 (72%) eram do sexo masculino; a idade média era de $7,6 \pm 2,7$ anos (mediana: 7,3, variando de 3,5 a 13,1 anos) e 23 pacientes (92%) eram pré-púberes e uma das pacientes (4%) púberes já havia apresentado menarca. Cinco (20%) pacientes tinham antecedentes pessoais de prematuridade; três (12%) de terem nascido pequenos para a idade gestacional e cinco (20%) de baixo peso ao nascer. Dois pacientes (8%) apresentaram alteração em exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e foram tratados com LT4. Como apresentavam tireoide tóxica e de tamanho normal e necessitaram de doses baixas de LT4, o tratamento foi suspenso entre o primeiro e segundo ano de vida. Doze (48%) pacientes tinham história familiar de doença tireoidiana e, em 12 (48%) pacientes, não foi possível determinar a estatura-alvo por falta de informações. As características demográficas estão descritas na **tabela 2**.

No momento da inclusão do estudo, apenas um paciente (4%) apresentava escore-Z de estatura abaixo de -2 DP porém encontrava-se dentro do seu canal familiar. A média do escore-Z da estatura era de $0,2 \pm 1,1$ DP (mediana: 0,5 DP, variando de -2,6 a +2,1 DP) e nenhum dos pacientes, onde foi possível determinar a estatura-alvo, encontrava-se fora do canal familiar. Sete (28%) pacientes apresentavam sobrepeso e a média de escore-Z do IMC era de $0,2 \pm 1,2$ DP (mediana: 0 DP, variando de -2,0 a +1,9 DP).

Dos exames laboratoriais, os valores médios de TSH e T4 livre eram de $7,2 \pm 1,3$ mUI/L (mediana: 7,1 mUI/L, variando de 5,2 a 9,9 mUI/L) e $1,1 \pm 0,2$ ng/dL (mediana: 1,1 ng/dL, variando de 0,7 a 1,3 ng/dL), respectivamente; 14 pacientes (56%) apresentavam pelo menos uma variável do perfil lipídico alterado: sete pacientes (28%) apresentavam diminuição dos níveis de HDL; nove (36%) apresentavam elevação dos níveis de triglicerídeos; em seis pacientes (24%), os níveis de LDL encontravam-se elevados; três pacientes (12%) apresentavam alterações em HDL e triglicerídeos; um (4%) paciente apresentava elevação nos níveis de triglicerídeos e LDL e dois (8%) pacientes apresentavam alterações nos três parâmetros. Nenhum paciente apresentava valores de triglicerídeos ou LDL que necessitassem de tratamento farmacológico. Nenhum paciente apresentava GJ alterada ou RI. Três pacientes (12%) apresentavam idade óssea mais de 1 ano atrasada e dois pacientes (8%) apresentavam idade óssea mais de 1 ano adiantada (**tabelas 3 e 4**).

Avaliação ultrassonográfica da tireoide foi realizada em todos os pacientes e em 10 (40%) foram identificados achados sugestivos de hipoplasia tireoidiana, incluindo nos dois pacientes que apresentaram história de alteração em exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito. No restante dos pacientes, o volume tireoidiano

Tabela 2 – Características demográficas no momento da inclusão

	Frequência (%)
Sexo	
Masculino	18 (72%)
Feminino	7 (28%)
Cor	
Branco	23 (92%)
Pardo	2 (8%)
Antecedente de prematuridade	
Não	19 (76%)
Sim	5 (20%)
Desconhecido	1 (4%)
Nascido pequeno para idade gestacional	
Não	21 (84%)
Sim	3 (12%)
Desconhecido	1 (4%)
Baixo peso ao nascer	
Não	19 (76%)
Sim	5 (20%)
Desconhecido	1 (4%)
Alteração em triagem neonatal	
Não	23 (92%)
Sim	2 (8%)
Antecedente familiar de doença tireoidiana	
Não	12 (48%)
Sim	12 (48%)
Desconhecido	1 (4%)

encontrava-se dentro dos valores de referência. Não foram identificados outros achados como bócio, nódulos ou alterações de ecogenicidade que sugerissem tireoidite (**figura 6**).

5.2 Seguimento

Todos os pacientes completaram o período de seguimento, não havendo nenhuma perda de seguimento, abandono ou solicitação de retirada do consentimento. A maioria das crianças foi avaliada em intervalos de seis a 10 meses. Contudo, devido à pandemia de COVID-19, nove pacientes (36%) perderam até duas consultas não consecutivas. Contato telefônico foi realizado e os pacientes foram atendidos em momento oportuno.

Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais no momento da inclusão no estudo

	Média ± DP
Idade ao diagnóstico	7,6 ± 2,7
Escore-Z Estatura (DP)	0,2 ± 1,1
Escore-Z Δ TH (DP)	0,5 ± 1,0
Escore-Z IMC (DP)	0,1 ± 1,5
TSH (mUI/L)	7,2 ± 1,3
T4 livre (ng/dL)	1,1 ± 0,2
Colesterol total (mg/dL)	168,4 ± 21,6
HDL (mg/dL)	53,9 ± 12,1
Triglicerídeos (mg/dL)	76,4 ± 24,1
LDL (mg/dL)	99,5 ± 21,7
Glicemia de jejum (mg/dL)	87 ± 7,3
Insulina (μ UI/mL)	4 ± 1,7
A1c (%)	5,3 ± 0,2
HOMA-IR	0,9 ± 0,4
Idade óssea	7,2 ± 2,3
Δ IO-IC	0,2 ± 1,2

Legendas: Δ TH: diferença entre os escores-Z de estatura e estatura-alvo; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase-resistência insulínica; Δ -IO-IC - diferença entre idade cronológica e idade óssea

Tabela 4 – Achados clínicos e laboratoriais no momento da inclusão

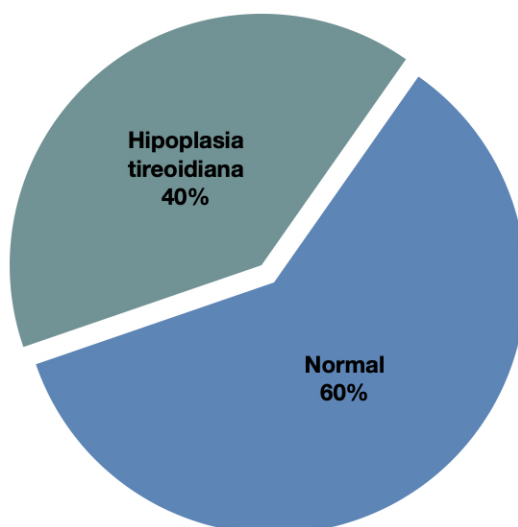
	Frequência (%)
Dislipidemias	14 (56%)
Diminuição de HDL	7 (28%)
Elevação de triglicerídeos	9 (36%)
Elevação de LDL	6 (24%)
HDL e triglicerídeos alterados	3 (12%)
Triglicerídeos e LDL alterados	1 (4%)
HDL, triglicerídeos e LDL alterados	2 (8%)
Idade óssea atrasada	3 (12%)
Idade óssea adiantada	2 (8%)

Após 24 meses de seguimento, 19 pacientes (76%) evoluíram com normalização dos níveis de TSH (**grupo A**) e cinco (20%) persistiram com HSC (**grupo B**) (**figura 7**). Catorze pacientes (56%) do grupo A evoluíram com normalização dos níveis de TSH nos primeiros 12 meses de seguimento. Os demais pacientes evoluíram com normalização entre 12 e 18 meses de seguimento (**tabela 5**). Os pacientes desses dois grupos mantiveram os níveis de T4 livre dentro da faixa de normalidade.

Tabela 5 – Porcentagem de pacientes que normalizaram os níveis de TSH (Grupo A) em vários momentos durante o acompanhamento

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Total
Grupo A	8%	48%	20%	0%	76%

Um paciente (4%) evoluiu com hipotireoidismo franco (**grupo C**). Durante seu

Figura 6 – Achados ultrassonográficos nos pacientes com hipotireoidismo subclínico

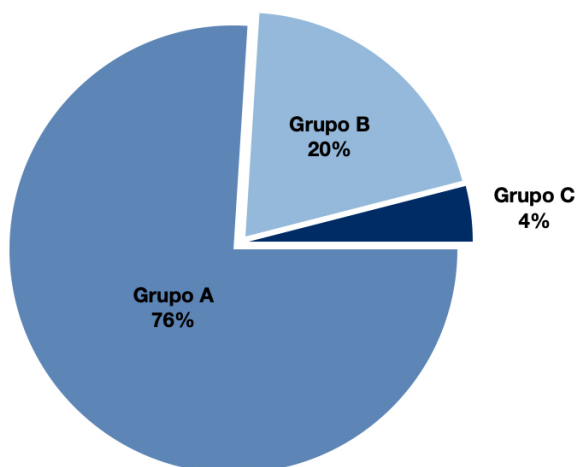
acompanhamento, foi notada desaceleração do crescimento, sem outras manifestações sugestivas de hipotireoidismo, associada a aumento nos níveis de TSH e queda nos níveis de T4 livre. Nova ultrassonografia de tireoide e pesquisa dos auto-anticorpos tireoidianos foram realizadas, sendo descartadas doença tireoidiana auto-imune ou alterações em dimensões ou ecotextura da tireoide. Após a introdução do tratamento com levotiroxina, o paciente evoluiu com normalização da velocidade de crescimento.

Nenhum paciente dos grupos A e B apresentou queda na velocidade de crescimento e, naqueles onde foi possível determinar a TH, também não observamos mudanças estatisticamente significativa do escore-Z de estatura em relação ao escore-Z da estatura-alvo familiar, inclusive no paciente que apresentava escore-Z de estatura abaixo de -2 DP no momento da inclusão. Também não foram observadas mudanças estatisticamente significativas no escore-Z do IMC entre o momento de inclusão e o término do período de observação. Quatro pacientes (16%) evoluíram com ganho ponderal excessivo e obesidade, sendo dois pacientes do grupo A e dois pacientes do grupo B. Durante o período de seguimento, sete pacientes (28%) iniciaram desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Os pacientes que já apresentavam-se púberes no momento de inclusão do estudo evoluíram com desenvolvimento puberal normal ao longo do período de observação.

Sete pacientes (36,8%) do grupo A e três pacientes (60%) do grupo B apresentavam hipoplasia tireoidiana, não sendo considerada um fator de risco estatisticamente significativos para a persistência de hipotireoidismo subclínico ou hipotireoidismo franco (risco relativo, RR = 1,5 [IC_{95%} 0,37-5,99]) ou obesidade.

Após o período de seguimento, 13 pacientes (52%) ainda apresentaram pelo menos uma variável do perfil lipídico alterado: cinco pacientes (20%) apresentavam

Figura 7 – Evolução do hipotireoidismo subclínico após 24 meses



diminuição dos níveis de HDL; nove (36%), aumento dos níveis de triglicerídeos; três pacientes (12%) apresentaram ambas as alterações; em 5 pacientes (20%), os níveis de LDL encontravam-se elevados e três pacientes (12%) apresentavam alteração elevação nos níveis de triglicerídeos e LDL. Nenhum paciente apresentou alteração nas três variáveis do perfil lipídico. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de CoIT, HDL, LDL e triglicerídeos entre os grupos.

Nenhum paciente apresentou GJ alterada ou RI. Quatro pacientes (16%) apresentavam idade óssea adiantada e dois (8%) apresentavam idade óssea atrasada. Não houve diferenças estatisticamente significativas da idade óssea entre os grupos.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dados antropométricos, história familiar de doença tireoidiana, níveis de TSH e T4 livre no momento de inclusão do estudo e após 24 meses de observação e os grupos.

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes após os 24 meses de seguimento e as comparações entre os momentos inicial e final estão descritas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Comparação entre as características clínicas no momento de inclusão e após 24 meses

	Inclusão	Após 24 meses	p-valor
Dislipidemias	14	13	0,7766
Diminuição de HDL	7	5	0,5078
Elevação de triglicerídeos	9	9	1
Elevação de LDL	6	5	0,7328
HDL e triglicerídeos alterados	3	3	1
Triglicerídeos e LDL alterados	1	3	0,8791
Idade óssea atrasada	3	2	0,9364
Idade óssea adiantada	2	3	0,9364

Tabela 7 – Comparação entre as características laboratoriais no momento de inclusão e após 24 meses

	Inclusão	Após 24 meses	p-valor
Escore-Z estatura (DP)	0,2 ± 1,1	0,2 ± 1,2	0,9062
Escore-Z ΔTH (DP)	0,5 ± 1,0	0,3 ± 1,3	0,3531
Escore-Z IMC (DP)	0,1 ± 1,5	0,4 ± 1,4	0,0595
TSH (mUI/L)	7,2 ± 1,3	4,3 ± 1,8	<.0001
T4 livre (ng/dL)	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,1780
Colesterol total (mg/dL)	168,4 ± 21,6	164,5 ± 22,7	0,2759
HDL (mg/dL)	53,9 ± 12,1	52 ± 8,3	0,2611
Triglicerídeos (mg/dL)	76,4 ± 24,1	79,6 ± 29,4	0,5330
LDL (mg/dL)	99,5 ± 21,7	97 ± 20,2	0,4486
Glicemia de jejum (mg/dL)	87,8 ± 7,3	86 ± 6,9	0,5548
Insulina (mcUI/mL)	4,0 ± 1,7	4,6 ± 2,1	0,2729
A1c (%)	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,2	0,1765
HOMA-IR	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,2882
Idade óssea	7,2 ± 2,3	9,7 ± 2,7	<.0001
ΔIO-IC	0,2 ± 1,2	0,2 ± 1,3	0,6517

Legendas: Δ TH: diferença entre os escores-Z de estatura e estatura-alvo; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase-resistência insulínica; Δ -IO-IC - diferença entre idade cronológica e idade óssea

6 Discussão

Até o presente momento, trata-se do primeiro estudo prospectivo que acompanhou a história natural do hipotireoidismo subclínico (HSC) não auto-imune leve em crianças e adolescentes em nosso meio. Apesar de ser uma situação frequente na população adulta, com história natural e consequências bem definidas, é de ocorrência menos frequente na população pediátrica e, portanto, os dados disponíveis na literatura sobre sua história natural são escassos.

6.1 Discussão da metodologia

Por se tratar de um estudo cujo objetivo era avaliar a evolução natural do hipotireoidismo subclínico, seus possíveis impactos no crescimento e sobre o metabolismo e identificar parâmetros que pudessem prever risco de progressão para hipotireoidismo franco, o tipo de estudo selecionado foi o de coorte.

Em relação aos critérios de inclusão, a faixa etária escolhida para o estudo foi limitada pela faixa etária de atendimento de pacientes pediátricos no HCFMB (menores de 15 anos) e baseada na premissa de que as elevações nos níveis de TSH em crianças menores de 3 anos poderiam ser uma forma leve de hipotireoidismo congênito não diagnosticado pela triagem neonatal. Conforme as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, crianças com suspeita de hipotireoidismo congênito devem ser adequadamente acompanhadas e tratadas, pelo risco de retardo mental, anormalidades metabólicas e deficiências no crescimento e na maturação esquelética^(54,55,101).

Também só foram incluídos os pacientes que apresentavam elevação persistente dos níveis de TSH, uma vez que elevações transitórias do TSH podem ocorrer tanto por estímulos fisiológicos como não fisiológicos^(102,103). Todos os pacientes que apresentavam elevação de TSH em apenas um exame laboratorial foram submetidos a nova avaliação laboratorial.

Para minimizar fatores confundidores, não incluímos pacientes com diagnóstico de doenças crônicas ou que faziam tratamento com medicamentos que poderiam afetar a secreção de hormônios tireoidianos.

Todas as etapas que envolveram a obtenção de dados a partir dos prontuários

das crianças com HSC foram feitas pelo próprio pesquisador e, embora a maioria dos pacientes ter sido avaliada por médicos-residentes de primeiro ou terceiro anos do Programas de Residência Médica em Pediatria ou de primeiro e segundo anos do Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica, todos os pacientes foram também avaliados pelo próprio pesquisador.

Sobre o tamanho da amostra do nosso estudo é importante ressaltar que, apesar de utilizarmos amostragem de conveniência, foi realizado cálculo amostral inicial baseado na ideia original de investigarmos a presença de variantes genéticas patogênicas em crianças que apresentassem hipoplasia tireoidiana e evoluíssem com persistência do HSC ou com hipotireoidismo franco utilizando o método de sequenciamento de éxons. Entretanto, por dificuldades técnicas, não pudemos dar seguimento com essa etapa do estudo.

6.2 Discussão dos resultados

Durante o período de observação, a maioria das crianças foi avaliada em intervalos de 6 a 10 meses. Quando o paciente não comparecia à consulta agendada, realizamos contato telefônico com um dos responsáveis para agendamento de nova consulta em momento oportuno. Certamente, este contato foi um fatores que possibilitou que não ocorressem perdas dos pacientes durante o estudo

A. Aspectos clínicos

Diagnóstico de hipotireodismo subclínico

A determinação dos níveis de TSH continua sendo o teste de escolha para investigação e diagnóstico da disfunção da tireoide em pacientes com função hipotalâmica e hipofisária intactas^(104,105). Tal avaliação evoluiu consideravelmente desde o desenvolvimento dos ensaios de primeira geração, na década de 1960. Esses ensaios utilizavam a metodologia de radioimunoensaio e apresentavam várias limitações técnicas e uma sensibilidade funcional mais limitada⁽¹⁰⁴⁾. Desde a década de 1980, são utilizados ensaios imunométricos de terceira geração, com sensibilidade e especificidade muito maior que os ensaios anteriores^(104,106).

Embora possam existir pequenas diferenças nos intervalos de referência de TSH entre os diferentes kits comerciais disponíveis, os valores de referência de TSH considerados como “normais” são definidos por diretrizes de diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo na população pediátrica e variam conforme a faixa etária^(2,54,55,57,58).

Enquanto o hipotireoidismo primário é uma síndrome clínica definida pela identificação de valores nos níveis de TSH acima do limite superior do intervalo de referência e de T4 livre abaixo do limite inferior do intervalo de referência⁽⁴⁸⁾ associada

a presença de manifestações clínicas de deficiência de hormônios tireoidianos, o HSC é definido somente pela elevação persistente nos níveis de TSH e níveis de hormônios tireoidianos dentro do intervalo de referência^(2,29,59–61,82).

Na população adulta, níveis de TSH acima de 4,5 mUI/L já são considerados como diagnóstico de HSC desde que os níveis de T4 livre sejam normais e pode ser classificado em leve (TSH entre o limite superior da normalidade e menor que 10 mUI/L) ou grave (acima de 10 mUI/L) de acordo com risco de progressão para hipotireoidismo franco^(29,58,107,108).

Na população pediátrica, tanto o diagnóstico como a classificação do HSC são baseados nos mesmos valores de TSH utilizados na população adulta, uma vez que existem poucos estudos realizados nesta faixa etária⁽²⁹⁾. Seriam necessários mais estudos prospectivos com um número maior de pacientes para esclarecermos se outros valores de TSH devem ser utilizados neste grupo etário.

As doenças tireoidianas adquiridas são muito mais comuns em pessoas do sexo feminino tanto na população pediátrica como em adultos^(1,7,57). Em nosso estudo, a maioria dos pacientes incluídos eram do sexo masculino. Isso se deve, possivelmente, a um viés de seleção.

Evolução natural do hipotireoidismo subclínico leve

Observamos que a grande maioria dos pacientes com HSC evoluiu de forma benigna e auto-limitada durante os 24 meses de seguimento, com normalização dos níveis de TSH e resolução do HSC ou com persistência da elevação dos níveis de TSH. É importante ressaltar que a normalização do TSH ocorreu, na maior parte dos pacientes, durante os primeiros 12 meses de observação e, no restante, entre 12 e 18 meses de seguimento. Com exceção de um paciente que evoluiu com hipotireoidismo franco sintomático, o restante dos pacientes não apresentou manifestações clínicas sugestivas de hipotireodismo, independentemente do desfecho em resolução ou persistência do HSC.

Como já mencionado anteriormente, por se tratar de uma situação pouco frequente na população pediátrica, o número de estudos abordando a história natural do HSC nesta faixa etária é pequeno e a maioria deles avaliou pacientes com tireoidite auto-imune. A maioria dos estudos indica que o HSC é uma condição benigna e remitente em crianças, com baixo risco de progressão para disfunção tireoidiana evidente⁽¹⁰⁹⁾.

Diversas condições clínicas foram identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento do HSC em crianças e adolescentes e, dependendo da etiologia envolvida, seu curso natural pode evoluir de maneira mais favorável^(29,110).

A tireoidite auto-imune é uma das causas mais frequentes de HSC persistente, tanto em adultos como na população pediátrica. Neste grupo, é mais comum

ocorrer em crianças maiores de 8 anos e naquelas que tem maior predisposição a desenvolverem doenças auto-imunes ou em algumas condições cromossômicas ou genéticas⁽²⁹⁾. Nestas crianças, estudos recentes apontam para um risco maior de deterioração progressiva da função tireoidiana e evolução para hipotireoidismo franco^(81,111–114). Fatores como presença de bócio, idade e valores mais elevados de TSH no momento do diagnóstico estavam associados a um maior risco de hipotireodismo franco^(81,114).

A obesidade é outra situação clínica onde o achado de HSC é frequente, podendo estar presente em 7 a 23% dos pacientes⁽²⁹⁾. Embora os mecanismos fisiopatológicos ainda não estejam totalmente esclarecidos, acredita-se que as elevações de TSH possam representar um mecanismo adaptativo com o objetivo de aumentar o gasto energético, no qual a secreção de leptina pelos adipócitos estimularia a liberação de TRH e TSH e, conseqüentemente, a secreção de hormônios tireoidianos e também a conversão periférica de T4 em T3^(115,116). Diferente dos pacientes com tireoidite auto-imune, a maioria dos pacientes evolui com normalização dos níveis de TSH após a perda ponderal e resolução da obesidade⁽²⁹⁾.

Da mesma forma, crianças e adolescentes que utilizam medicamentos contendo iodo, como a amiodarona, iodopovidona e contraste iodado para realização de tomografias ou medicamentos anti-epiléticos como o valproato de sódio, fenobarbital e fenitoína também podem causar uma elevação leve e transitória nos níveis de TSH^(115,117–121). Outro grupo de crianças que também tem uma frequência maior de HSC são aquelas que apresentaram alteração em exame de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e hipertirotropinemia neonatal transitória, quando comparado às crianças com triagem neonatal normal^(65–67,122,123).

Assim como nossos achados, outros estudos feitos em crianças ou adolescentes com HSC não auto-imune ou com HSC idiopático e sem outras comorbidades apontaram para uma evolução benigna, com tendência à normalização do TSH ou à sua persistência, na maioria dos casos^(35,79,124).

Embora seja incomum, uma das principais preocupações no HSC, independentemente da idade, é a evolução para o hipotireoidismo franco, condição que está relacionada ao desenvolvimento de dislipidemias e comprometimento do crescimento linear, desenvolvimento puberal e função cognitiva⁽²⁾. Em uma grande coorte pediátrica, Lazar *et al.* analisaram retrospectivamente crianças menores de 16 anos com HSC seguidas ao longo de 5 anos e observaram a normalização dos níveis de TSH em 73,6% dos pacientes enquanto 26% mantiveram os níveis de TSH elevados. A evolução para hipotireoidismo franco e necessidade de introdução de tratamento foi observada em 0,4% dos pacientes acompanhados.⁽³⁵⁾

Wasniewska *et al.* acompanharam prospectivamente 92 crianças menores de

15 anos com HSC idiopático durante 2 anos e observaram a normalização dos níveis de TSH em 41,3% dos pacientes e persistência do HSC em 58,7%. Neste estudo, nenhum paciente desenvolveu hipotireoidismo franco⁽⁷⁹⁾. Diferentes dos nossos resultados, a normalização dos níveis de TSH nesses pacientes foi observada entre 12 e 24 meses de acompanhamento⁽⁷⁹⁾.

Mais recentemente, este mesmo grupo acompanhou prospectivamente um grupo de 127 crianças do sexo feminino com HSC de diversas etiologias durante 5 anos e, naquelas com HSC idiopático, foi observada a normalização dos níveis de TSH em 61,9% delas; 26,2% mantiveram elevação dos níveis de TSH e 11,9% evoluíram para hipotireoidismo franco⁽¹²⁴⁾. Neste estudo, a resolução do HSC foi mais frequente no grupo de pacientes com HSC idiopático quando comparadas com aquelas que tinham tireoidite auto-imune. Da mesma forma, o risco de permanecer com HSC ou evoluir com hipotireoidismo franco foi diferente entre o grupo de pacientes com tireoidite auto-imune e não auto-imune, sendo maior no primeiro⁽¹²⁴⁾.

Não identificamos parâmetros clínicos ou laboratoriais que poderiam prever o risco de persistência no HSC ou progressão para o hipotireoidismo. Lazar *et al.* observaram que pacientes do sexo feminino que apresentaram níveis de TSH superiores a 7,5 mIU/L na primeira visita foram associadas à persistência de HSC⁽³⁵⁾. Radetti *et al.* encontraram uma correlação positiva entre os níveis de TSH, os anticorpos TPO-Ab e TG-Ab e o volume tireoidiano para a progressão para o hipotireoidismo franco⁽¹²⁵⁾.

Consequências no crescimento e maturação óssea

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o crescimento linear pós-natal, atuando diretamente na placa de crescimento, regulando a diferenciação das células progenitoras dos condrócitos e sua maturação e estimulam a síntese de matriz extracelular da cartilagem; a mineralização óssea; o modelamento e remodelamento ósseos^(4,45,46). Além de sua ação na placa de crescimento, os hormônios tireoidianos também influenciam a secreção de hormônio de crescimento e, consequentemente, a secreção de IGF-1⁽³⁶⁾. Portanto, crianças com hipotireoidismo podem apresentar retardo de crescimento, baixa estatura e atraso na maturação óssea, resultando em comprometimento da estatura final^(1,7,46,57).

Durante o período de acompanhamento, não observamos efeitos negativos no crescimento ou na maturação óssea tanto nos pacientes que evoluíram com resolução do HSC como naquelas que mantiveram níveis elevados de TSH. Naqueles pacientes onde foi possível determinar a estatura-alvo familiar, também não observamos efeitos negativos em relação ao seu potencial familiar de crescimento. Somente no paciente que evoluiu com hipotireoidismo franco foi observada desaceleração do crescimento. Neste paciente, o tratamento com levotiroxina foi iniciado e sua velocidade

de crescimento normalizou-se após pequeno período de “*catch-up*”, sem impacto na previsão de estatura-final.

De fato, os estudos que analisaram os efeitos do HSC leve no crescimento linear e ganho ponderal também não identificaram impacto no crescimento bem como na maturação óssea^(36,79,125). Chase *et al.* avaliaram retrospectivamente o crescimento de crianças com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, bócio e elevações nos níveis de TSH com níveis normais de T4 e observaram prejuízo na velocidade de crescimento naquelas que apresentavam HSC valores de TSH superiores a 10 mUI/L quando comparadas com aquelas que apresentavam valores entre 5 e 10 mUI/L⁽⁸⁰⁾.

B. Aspectos laboratoriais

Efeitos e impactos sobre perfil lipídico e glicêmico

Os hormônios tireoidianos desempenham um papel importante no metabolismo lipídico, regulando as atividades dos receptores e enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas^(27,40). No hipotireoidismo, normalmente são identificados aumentos dos níveis de CoIT e LDL; níveis aumentados ou normais de HDL e níveis normais ou discretamente elevados de triglicerídeos⁽⁴⁰⁾.

Em nosso estudo, pouco mais da metade dos pacientes apresentava pelo menos uma variável alterada do perfil lipídico no momento de sua inclusão no estudo. Não identificamos relação entre os níveis de TSH e os níveis de CoIT, HDL, LDL ou triglicerídeos. Após o período de observação, não observamos redução no número de pacientes com dislipidemia, mesmo no grupo de pacientes que evoluíram com resolução do HSC.

As doenças cardiovasculares ateroscleróticas são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo e, embora manifestem-se na idade adulta, fatores de risco como dislipidemias, hipertensão arterial e obesidade começam na infância e na adolescência^(126,127). O *Bogalusa Heart Study*, estudo conduzido entre as décadas de 1970 e 2000 na cidade de Bogalusa, Louisiana, nos Estados Unidos, avaliou prospectivamente as características predisponentes, fatores de risco e comportamentos de estilo de vida relacionados ao desenvolvimento de doença arterial coronariana, hipertensão e diabetes mellitus⁽¹²⁸⁾. Nesse estudo, foi identificada a presença de “*streaks*” de gordura, lesões precursoras de placas ateroscleróticas, em aorta e coronárias e uma relação positiva entre esses achados e elevação nos níveis de LDL⁽¹²⁸⁾.

No Brasil, existem poucos estudos populacionais avaliando a frequência de dislipidemias na faixa etária pediátrica^(129,130). Gomes *et al.* avaliaram a presença de dislipidemias em crianças e adolescentes da cidade de Campinas, no estado de

São Paulo e identificaram elevações nos níveis de ColT, triglicerídeos, LDL e colesterol não-HDL em 33%, 40%, 29% e 13%, respectivamente. Diminuição nos níveis de HDL foi identificado em 39% dessas crianças⁽¹²⁹⁾.

O estudo de ERICA, foi um estudo transversal, realizado em vários municípios do Brasil entre os anos de 2013 e 2014, que avaliou a prevalência de diabetes mellitus, obesidade, hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina e marcadores inflamatórios em adolescentes com idade entre 12 a 17 anos. Os autores identificaram que 64,7% dos adolescentes apresentaram alteração em, pelo menos, uma variável lipídica. Neste estudo, a combinação mais prevalente foi elevação de triglicerídeos e diminuição nos níveis de HDL⁽¹²⁶⁾.

A associação entre HSC e perfil lipídico foi estudada extensivamente em adultos⁽¹³¹⁾. Entretanto, poucos estudos avaliaram a associação de dislipidemia em crianças e adolescente com HSC^(41,75,110,131,132) e uma correlação positiva entre os níveis de TSH e os níveis de ColT e colesterol não-HDL foi identificada em alguns desses estudos^(41,131,132). Apenas um estudo avaliou os níveis de ColT, suas frações e triglicerídeos durante a evolução natural do HSC e não foram encontradas diferenças entre momento da inclusão e após 1 ano de seguimentos dos pacientes⁽¹¹⁰⁾.

Outro fator de risco para do desenvolvimento de doença cardiovascular precoce é o diabetes mellitus, e a RI tem um papel fundamental na patogênese e da síndrome metabólica e do diabetes mellitus tipo 2^(41,130). Nosso estudo não identificou glicemia de jejum alterada ou valores de HOMA-IR indicativos de RI em nenhum paciente tanto no momento de inclusão no estudo como após o período de observação. Também não foram observadas diferenças entre os grupos que evoluíram com resolução ou não do HSC.

Embora a associação entre HSC e RI ou síndrome metabólica tenha sido na população adulta, carecem estudos na população pediátrica^(41,133,134). Neste grupo etário, foi encontrada um relação positiva entre os níveis de TSH e valores de HOMA-IR, tanto em crianças eutróficas como em crianças com obesidade. Reduções no valores de TSH ou perda ponderal estavam associados a redução do HOMA-IR^(133,134). Mohn *et al.* avaliaram retrospectivamente os efeitos do HSC no controle metabólico de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 e seus dados não encontraram diferença nos níveis de A1c e nas necessidades diárias de insulina porém identificaram um risco aumentado de hipoglicemias sintomáticas nas crianças com HSC⁽¹³⁵⁾.

C. Aspectos ultrassonográficos

A ultrassonografia é um método de avaliação rápido, não invasivo e livre de radiação ionizante, e que tem alta sensibilidade e especificidade para estimar, com

precisão, a morfologia e o tamanho dos lobos tireoidiano além de identificar pequenas lesões, diferenciar nódulos sólidos de cistos e avaliar mudanças na densidade normal do tecido^(136,137).

Embora a ultrassonografia tireoidiana seja um método muito utilizado, uma das maiores limitações do método é a dependência de um operador experiente na realização do exame na faixa etária pediátrica, em virtude das peculiaridades da região cervical da criança⁽¹³⁷⁾. Outra limitação é a falta de consenso universal sobre a determinação das dimensões normais do volume tireoidiano na nesta faixa etária⁽¹³⁷⁾. Atualmente, são utilizados dois modelos matemáticos para a determinação do volume do lobo tireoidiano: largura x comprimento x altura x 0,523 e largura x comprimento x altura x 0,47^(136,137). Independentemente do método utilizado, existem diversas referências de volume tireoidiano publicadas^(95,138–143). Como o serviço de radiologia e ultrassonografia do HCFMB utiliza as referências de volume tireoidiana publicadas por Ueda⁽⁹⁵⁾, optamos por adotar esta mesma referência.

Em nosso estudo, foram identificados achados ultrassonográficos sugestivos de hipoplasia tireoidiana em 40% dos pacientes. Não foram identificados outros achados como bócio, nódulos ou alterações de ecogenicidade que sugerissem tireoidite.

A avaliação ultrassonográfica foi realizada na maioria dos estudos em pacientes com HSC e os achados identificados foram muito bem distintos dos nossos, onde a hipoplasia tireoidiana foi identificada em até 29,5% dos pacientes. Outros achados foram hemiagenesia, bócio ou alterações de ecogenicidade sugestivas de tireoidite de Hashimoto^(63,67,77,79).

6.3 Outras considerações

Um aspecto observado durante a realização do estudo que é digno de ser comentado refere-se ao número de pacientes encaminhados por alteração em exames de função tireoidiana e que não apresentavam manifestações clínicas sugestivas de doença tireoidiana. A realização de exames complementares, incluindo os exames laboratoriais e de imagem, tem um papel importante em auxiliar os profissionais da área da saúde na tomada de decisões em relação ao diagnóstico e tratamento adequados das doenças⁽¹⁴⁴⁾.

Entretanto, a realização desses exames, sem uma indicação precisa, pode estar associada a consequências indesejadas, principalmente nos casos de resultados falso-positivos, onde os pacientes são submetidos a novos exames complementares resultando, muitas vezes em dor e exposição à radiação desnecessários além criar ansiedade aos pais e pacientes e aumentar o gasto com saúde^(144,145).

Durante o período de inclusão, a maioria dos pacientes encaminhados para avaliação apresentavam elevação dos níveis de TSH em apenas um exame laboratorial. Como já mencionado anteriormente, estímulos fisiológicos e não fisiológicos podem resultar em elevações transitórias nos níveis de TSH. Em indivíduos saudáveis, o TSH é secretado de forma pulsátil em indivíduos saudáveis e está sujeito a um ritmo circadiano e é influenciado por fatores como idade, sexo, temperatura central e estresse^(102,103).

Em estudo retrospectivo realizado em nosso serviço, que também avaliou a história natural do hipotireoidismo subclínico não auto-imune, apenas 9,1% das crianças e adolescentes encaminhadas por elevação nos níveis de TSH, apresentavam manifestações clínicas sugestivas de doença tireoidiana, como bócio ou outras manifestações clínicas como baixa estatura ou desaceleração do crescimento, constipação ou queda de cabelos (dados não publicados). No presente estudo, nenhum dos pacientes encaminhados por elevação de TSH apresentava manifestações clínicas de doença tireoidiana. Quando questionados sobre o porquê da realização do exames de função tireoidiana, foi relatado pelos pais ou responsáveis legais, que tais exames foram solicitados casualmente, como parte de “exames de rotina”.

Em 2016, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou um Posicionamento Oficial sobre a utilização dos testes de Função Tireoidiana na Prática Clínica, sugerindo reservar a triagem de doenças tireoidianas na faixa pediátrica somente em situações que podem apresentar um risco aumentado de disfunção tireoidiana, como história prévia de radioterapia cervical; presença de outras doenças auto-imunes, como diabetes mellitus tipo 1 ou em condições que podem refletir risco de disfunção tireoidiana como nos casos de presença de bócio, baixa estatura e/ou desaceleração do crescimento, distúrbios da evolução puberal, em crianças e adolescentes com suspeita de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade ou queda no rendimento escolar sem causa reconhecida⁽¹⁰⁵⁾.

O manejo de crianças com HSC ainda é controverso. Na população adulta, o HSC está associado a um risco aumentado de doenças cardiovasculares, depressão, função cognitiva prejudicada e alterações metabólicas, como dislipidemia e resistência à insulina^(3,13), mas na população pediátrica, seu significado clínico ainda não está bem elucidado e a necessidade de tratamento com LT4 e seus efeitos ainda são uma questão de debate^(1,9,26,34). Em nosso estudo, apenas um paciente evoluiu para o hipotireoidismo franco e, nos demais, não encontramos efeitos negativos do HSC no crescimento ou ganho ponderal excessivo, mesmo naqueles que mantiveram elevações nos níveis de TSH após o período de observação. Nessas crianças, o tratamento com LT4 parece ser desnecessário.

6.4 Considerações finais

O HSC leve mostrou ter um curso benigno e auto-limitado na maioria dos pacientes acompanhados e, apesar de ser uma das preocupações no acompanhamento, a evolução para hipotireoidismo franco ocorreu em apenas uma pequena proporção.

Não observamos efeitos negativos no crescimento ou na maturação óssea em nenhum dos pacientes que evoluíram com resolução ou persistência do HSC. Também não foram observados ganho ponderal excessivo ou evolução para obesidade relacionados à evolução do HSC. A proporção de crianças com dislipidemia não foi superior àquela observada na população pediátrica e também não observamos a diferenças entre sua frequência e a resolução ou persistência do HSC. Em nenhum dos pacientes, os valores de LDL e triglicerídeos apresentavam-se acima daqueles onde o tratamento farmacológico estava indicado.

O acompanhamento semestral desses pacientes permitiu a adequada monitorização, sem a necessidade de gastos desnecessários com o deslocamento para a consulta ou realização de exames invasivos com frequência, permitindo também identificarmos o paciente que evoluiu com hipotireoidismo franco.

6.5 Limitações

O presente estudo conta com algumas limitações. Como este estudo envolveu um pequeno número de pacientes e o período de observação foi de apenas 24 meses, não é possível afirmar se os pacientes com persistência do HSC evoluirão, em algum momento, com deterioração da função tireoidiana. O mesmo é válido para as crianças e adolescentes identificados com hipoplasia tireoidiana. Esses pacientes continuam fazendo acompanhamento clínico em nosso serviço mesmo após o término do estudo.

Outra limitação refere-se à realização da avaliação ultrassonográfica. Por se tratar de um hospital voltado para o ensino e aprimoramento, os exames de ultrassonografia feitos no serviço de radiologia do HCFMB são executados por médicos-residentes, sob a supervisão de médicos assistentes ou docentes. Não foi possível realizarmos a avaliação pelo mesmo operador, o que pode levar a um viés na interpretação dos achados.

Uma terceira limitação refere-se à proporção de pacientes onde não foi possível determinar a estatura-alvo. Sem esta informação, é impossível afirmarmos categoricamente que não houve impacto no crescimento de nenhum paciente em relação ao seu potencial familiar de crescimento.

7 Conclusões

- O HSC leve não auto-imune mostrou ter uma evolução benigna e auto-limitada na maioria dos pacientes acompanhados e evolução para hipotireoidismo franco foi incomum
- Não foram observados efeitos negativos no crescimento, maturação óssea ou desenvolvimento puberal tanto nos pacientes que evoluíram com normalização da função tireoidiana como naqueles que mantiveram elevação do TSH. Algum efeito negativo sobre o crescimento foi observado no paciente que evoluiu para hipotireoidismo franco porém o acompanhamento semestral dos pacientes permitiu a adequada monitorização e identificação desta evolução
- A frequência de dislipidemia nos pacientes com HSC não foi superior àquela observada na população pediátrica brasileira, não variou no decorrer do período de observação e nenhum dos paciente necessitou de tratamento farmacológico. Não foram identificadas outras alterações laboratoriais nem no momento do diagnóstico bem como durante seu acompanhamento.
- Não foram identificados parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que pudessem prever o risco de persistência do hipotireoidismo subclínico ou progressão para o hipotireoidismo franco

Referências Bibliográficas

- 1 Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014;35(8):336-47.
- 2 Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
- 3 Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T, Salzano G, De Luca F, Valenzise M, et al. Subclinical Hypothyroidism in Children: Is It Always Subclinical? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):25.
- 4 Ortega-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology.* 1st ed. Wiley; 2016. p. 1387-428.
- 5 Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid Hormone Biosynthesis and Release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:6-15.
- 6 Löf C, Patyra K, Kero A, Kero J. Genetically Modified Mouse Models to Investigate Thyroid Development, Function and Growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(3):241-56.
- 7 Setian N. Hypothyroidism in Children: Diagnosis and Treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):S209-16.
- 8 Szinnai G. Genetics of Normal and Abnormal Thyroid Development in Humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):133-50.
- 9 Nilsson M, Fagman H. Development of the Thyroid Gland. *Development.* 2017;144(12):2123-40.
- 10 Vliet GV. Development of the Thyroid Gland: Lessons from Congenitally Hypothyroid Mice and Men: Development of the Thyroid Gland. *Clin Genet.* 2003;63(6):445-55.
- 11 De Felice M, Di Lauro R. Minireview: Intrinsic and Extrinsic Factors in Thyroid Gland Development: An Update. *Endocrinology.* 2011;152(8):2948-56.

- 12 Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the Thyroid Gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;323(1):35-54.
- 13 Polak M. Human Fetal Thyroid Function. In: Szinnai G, editor. *Endocrine Development*. vol. 26. Basel: S. KARGER AG; 2014. p. 17-25.
- 14 Abu-Khudir R, Larrivée-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of Thyroid Morphogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):143-59.
- 15 Pierreux CE. Shaping the Thyroid: From Peninsula to de Novo Lumen Formation. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;531:111313.
- 16 Morgutti M, Demori E, Pecile V, Amoroso A, Rustighi A, Manfioletti G. Genomic Organization and Chromosome Mapping of the Human Homeobox Gene HHEX. *Cytogenet Genome Res*. 2001;94(1-2):30-2.
- 17 Paz H, Lynch MR, Bogue CW, Gasson JC. The Homeobox Gene Hhex Regulates the Earliest Stages of Definitive Hematopoiesis. *Blood*. 2010;116(8):1254-62.
- 18 Martinez Barbera JP, Clements M, Thomas P, Rodriguez T, Meloy D, Kioussis D, et al. The Homeobox Gene Hex Is Required in Definitive Endodermal Tissues for Normal Forebrain, Liver and Thyroid Formation. *Development*. 2000;127(11):2433-45.
- 19 Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, Hypothyroidism, and Pulmonary Alterations Due to Human NKX2-1 Haploinsufficiency. *J Clin Invest*. 2002;109(4):475-80.
- 20 Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, et al. Partial Deficiency of Thyroid Transcription Factor 1 Produces Predominantly Neurological Defects in Humans and Mice. *J Clin Invest*. 2002;109(4):469-73.
- 21 Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):375-88.
- 22 Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of Primary Congenital Hypothyroidism—a Review. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):225-36.
- 23 van Engelen K, Mommersteeg MTM, Baars MJH, Lam J, Ilgun A, van Trotsenburg ASP, et al. The Ambiguous Role of NKX2-5 Mutations in Thyroid Dysgenesis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52685.
- 24 Turbay D, Wechsler SB, Blanchard KM, Izumo S. Molecular Cloning, Chromosomal Mapping, and Characterization of the Human Cardiac-Specific Homeobox Gene hCsx. *Mol Med*. 1996;2(1):86-96.

- 25 Hirayama-Yamada K, Kamisago M, Akimoto K, Aotsuka H, Nakamura Y, Tomita H, et al. Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 Mutations in Familial Atrial Septal Defect. *Am J Med Genet A*. 2005;135(1):47-52.
- 26 Cerqueira TLdO, Ramos YR, Strappa GB, de Jesus MS, Santos JG, Sousa C, et al. Mutation Screening in the Genes PAX-8, NKX2-5, TSH-R, HES-1 in Cohort of 63 Brazilian Children with Thyroid Dysgenesis. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):466-71.
- 27 Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82.
- 28 Fliers E, Kalsbeek A, Boelen A. Beyond the Fixed Setpoint of the Hypothalamus–Pituitary–Thyroid Axis. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):R197-208.
- 29 Salerno M, Improda N, Capalbo D. Subclinical Hypothyroidism in Children. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(2):R13-28.
- 30 van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The Classic Pathways of Thyroid Hormone Metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:29-38.
- 31 Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of Thyroid Hormone Transport into the Tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):241-53.
- 32 Brent GA. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035-43.
- 33 Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):111-21.
- 34 Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical Thyroid Disorders and Cognitive Performance among Adolescents in the United States. *BMC Pediatr*. 2006;6(1):12.
- 35 Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1678-82.
- 36 Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear Growth and Intellectual Outcome in Children with Long-Term Idiopathic Subclinical Hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):591-7.
- 37 Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid Hormones and Fetal Neurological Development. *J Endocrinol*. 2011;209(1):1-8.

- 38 Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neoreviews*. 2020;21(1):e30-6.
- 39 Ogilvy-Stuart AL. Neonatal Thyroid Disorders. *Arch Dis Child*. 2002;87(3):165F-171.
- 40 Duntas LH, Brenta G. The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):269-81.
- 41 Jin HY. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Obese Children or Adolescents and Association between Thyroid Hormone and the Components of Metabolic Syndrome: Obesity and Subclinical Hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(9):975-80.
- 42 Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children With Long-Standing Untreated Idiopathic Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2697-703.
- 43 Danzi S, Klein I. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):257-68.
- 44 Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Gaillard R, de Rijke YB, Visser TJ, Jaddoe VWW, et al. Childhood Thyroid Function, Body Composition and Cardiovascular Function. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):319-27.
- 45 Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14.
- 46 Tarım Ö. Thyroid Hormones and Growth in Health and Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):51-5.
- 47 Zhu S, Pang Y, Xu J, Chen X, Zhang C, Wu B, et al. Endocrine Regulation on Bone by Thyroid. *Fron Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873820.
- 48 Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):30.
- 49 Ellis H. Sir William Gull: Distinguished Physician. *Br J Hosp Med*. 2016;77(12):717.
- 50 Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):1-18.
- 51 Ramos HE, Nesi-França S, Boldarine VT, Pereira RM, Chiamolera MI, Camacho CP, et al. Clinical and Molecular Analysis of Thyroid Hypoplasia: A Population-Based Approach in Southern Brazil. *Thyroid*. 2009;19(1):61-8.

- 52 Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting Congenital Hypothyroidism with Newborn Screening: The Relevance of Thyroid-Stimulating Hormone Cutoff Values. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):274-80.
- 53 Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Congenital Hypothyroidism: Update and Perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):R297-317.
- 54 van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419.
- 55 Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2021. 586.
- 56 Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' Thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101367.
- 57 Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1008-19.
- 58 Biondi B. Natural History, Diagnosis and Management of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):431-46.
- 59 Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical Hypothyroidism in Children: Updates for Pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(2):80-5.
- 60 Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019;322(2):153-60.
- 61 Cooper DS, Biondi B. Subclinical Thyroid Disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
- 62 Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, et al. Thyroid Function and Structure Are Affected in Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4749-54.
- 63 Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Wide Range of Clinical, Biochemical, and Genetic Factors Involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2414-20.

- 64 Arrigo T, Wasniewska M, Crisafulli G, Lombardo F, Messina MF, Rulli I, et al. Subclinical Hypothyroidism: The State of the Art. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(1):79-84.
- 65 Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical Hypothyroidism in Early Childhood: A Frequent Outcome of Transient Neonatal Hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3209-14.
- 66 Vigone MC, Di Frenna M, Guizzardi F, Gelmini G, de Filippis T, Mora S, et al. Mild TSH Resistance: Clinical and Hormonal Features in Childhood and Adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):587-96.
- 67 Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, et al. Longitudinal Study of Thyroid Function in Children with Mild Hyperthyrotropinemia at Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2679-85.
- 68 Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
- 69 Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function Using Tissue Doppler Echocardiography and Conventional Doppler Echocardiography in Patients with Subclinical Hypothyroidism Aged <60 Years: A Meta-Analysis. *J Cardiol*. 2013;61(1):8-15.
- 70 Owen PJD, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid Disease and Vascular Function. *Thyroid*. 2007;17(6):519-24.
- 71 Xu J. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41.
- 72 Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1152-9.
- 73 Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3204-11.
- 74 França MM, Nogueira CR, Hueb JC, Mendes AL, Padovani CR, Mazeto GMFDS. Higher Carotid Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism Associated with the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(8):381-5.

- 75 Farghaly HS, Metwalley KA, Raafat DM, Algowhary M, Said GM. Epicardial Fat Thickness in Children with Subclinical Hypothyroidism and Its Relationship to Subclinical Atherosclerosis: A Pilot Study. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(2):99-105.
- 76 Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, Calvente I, Ocón-Hernández O, Dávila-Arias C, et al. Thyroid Status and Its Association with Cognitive Functioning in Healthy Boys at 10 Years of Age. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):129-39.
- 77 Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Erdoğan Bakar E, Sancak T. Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(1):21-4.
- 78 Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):828-34.
- 79 Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective Evaluation of the Natural Course of Idiopathic Subclinical Hypothyroidism in Childhood and Adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):417-21.
- 80 Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid Hormone Replacement and Growth of Children with Subclinical Hypothyroidism and Diabetes. *Diabet Med*. 1990;7(4):299-303.
- 81 Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The Natural History of the Normal/Mild Elevated TSH Serum Levels in Children and Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis and Isolated Hyperthyrotropinaemia: A 3-Year Follow-up: The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in Children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):394-8.
- 82 Valenzise M, Aversa T, Zirilli G, Salzano G, Corica D, Santucci S, et al. Analysis of the Factors Affecting the Evolution over Time of Subclinical Hypothyroidism in Children. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):2.
- 83 World Health Organization. WHO Recommendations for Care of the Preterm or Low-Birth-Weight Infant. Geneva; 2022.
- 84 Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr*. 2011 Dec;11(1):66.
- 85 Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International Standards for Newborn Weight, Length, and Head Circumference by Gestational

- Age and Sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-68.
- 86 Tanner JM. Normal Growth and Techniques of Growth Assessment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(3):411-51.
- 87 World Health Organization. The WHO Child Growth Standards; 2006. <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards>.
- 88 World Health Organization. Growth Reference Data for 5-19 Years; 2007. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.
- 89 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
- 90 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
- 91 World Health Organization. The WHO Anthro Software. Geneva; 2009.
- 92 World Health Organization. WHO AnthroPlus for Personal Computer Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva; 2009.
- 93 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- 94 Greulich WW, Pyle SI, editors. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford, Calif: Stanford Univ. Press [u.a.]; 1959.
- 95 Ueda D. Normal Volume of the Thyroid Gland in Children. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(6):455-62.
- 96 Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19.
- 97 Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A, et al. Percentiles of Fasting Serum Insulin, Glucose, HbA1c and HOMA-IR in Pre-Pubertal Normal Weight European Children from the IDEFICS Cohort. *Int J Obes*. 2014;38(S2):S39-47.

- 98 Alberti G, Zimmet P, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The IDF Consensus Definition of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. International Diabetes Federation; 2007.
- 99 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and β -Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- 100 Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização Da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção Da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1).
- 101 Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):184-92.
- 102 Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Endert E, Fliers E, Biermasz NR, et al. Thyrotropin Secretion in Healthy Subjects Is Robust and Independent of Age and Gender, and Only Weakly Dependent on Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):570-8.
- 103 Çatlı G, Kır M, Anık A, Yılmaz N, Böber E, Abacı A. The Effect of L-thyroxine Treatment on Left Ventricular Functions in Children with Subclinical Hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):130-7.
- 104 Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):631-48.
- 105 Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre utilização dos testes de Função Tireoidiana na Prática Clínica. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2016.
- 106 Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH Is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed – A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016;14(2):83-92.
- 107 Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, Montenegro Junior RM, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):166-83.

- 108 Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*. 2004;291(2):228.
- 109 Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical Hypothyroidism in Childhood — Current Knowledge and Open Issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(12):734-46.
- 110 Ergin Z, Savaş-Erdeve Ş, Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Follow-up in Children with Non-Obese and Non-Autoimmune Subclinical Hypothyroidism. *J Ped Endocrinol Metab*. 2018 Oct;31(10):1133-8.
- 111 Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, et al. Peculiarities of Presentation and Evolution over Time of Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents with Down's Syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015;14(3):410-6.
- 112 Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical Hypothyroidism in the First Years of Life in Patients with Down Syndrome. *Pediatr Res*. 2013;73(5):674-8.
- 113 Pepe G, Corica D, De Sanctis L, Salerno M, Faienza MF, Tessaris D, et al. Prospective Evaluation of Autoimmune and Non-Autoimmune Subclinical Hypothyroidism in Down Syndrome Children. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(4):385-92.
- 114 Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, et al. Thyroid Function Patterns at Hashimoto's Thyroiditis Presentation in Childhood and Adolescence Are Mainly Conditioned by Patients' Age. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):232-6.
- 115 Reinehr T. Thyroid Function in the Nutritionally Obese Child and Adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):415-20.
- 116 Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1345-56.
- 117 Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Eirís-Puñal J. Evolution of Subclinical Hypothyroidism in Children Treated With Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol*. 2007;37(6):426-30.
- 118 Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment. *Endocrinology*. 2010;151(12):5961-70.

- 119 Barrett B, Bauer AJ. The Effects of Amiodarone on Thyroid Function in Pediatric and Adolescent Patients. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(4):436-41.
- 120 Kovacikova L, Kunovsky P, Lakomy M, Skrak P, Hraska V, Kostalova L, et al. Thyroid Function and Ioduria in Infants after Cardiac Surgery: Comparison of Patients with Primary and Delayed Sternal Closure:. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(2):154-9.
- 121 Lee SY, Chang DLF, He X, Pearce EN, Braverman LE, Leung AM. Urinary Iodine Excretion and Serum Thyroid Function in Adults After Iodinated Contrast Administration. *Thyroid*. 2015;25(5):471-7.
- 122 Chiesa AE, Tellechea ML. Update on Neonatal Isolated Hyperthyrotropinemia: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:643307.
- 123 Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;5(Suppl 1):23-8.
- 124 Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina MF, Mussa A, et al. Five-Year Prospective Evaluation of Thyroid Function in Girls with Subclinical Mild Hypothyroidism of Different Etiology. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):801-8.
- 125 Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The Natural History of Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis in Children. *J Pediatr*. 2006;149(6):827-32.
- 126 Kaestner TL, Santos JAD, Pazin DC, Baena CP, Olandoski M, Abreu GA, et al. Prevalence of Combined Lipid Abnormalities in Brazilian Adolescents and Its Association with Nutritional Status: Data from the Erica Study. *Glob Heart*. 2020;15(1):23.
- 127 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
- 128 Berenson GS. Bogalusa Heart Study: A Long-Term Community Study of a Rural Biracial (Black/White) Population. *Am J Med Sci*. 2001;322(5):267-74.
- 129 Gomes ÉIL, Zago VHDS, Faria ECD. Evaluation of Lipid Profiles of Children and Youth from Basic Health Units in Campinas, SP, Brazil: A Cross-Sectional Laboratory Study. *Arq Bras Cardiol*. 2019;114(1):47-56.
- 130 da Silva TPR, Mendes LL, Barreto VMJ, Matozinhos FP, Duarte CK. Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Alterations in Children and Adolescents from Brazil: A Prevalence Meta-Analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2022.

- 131 Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NBV, Völzke H. Association Between Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Serum Lipids in Children and Adolescents: A Population-Based Study of German Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2090-7.
- 132 Unal E, Akin A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız İ, Haspolat YK. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(2):144-9.
- 133 Santos MI, Limbert C, Marques FC, Rosário F, Lopes L. Childhood Obesity, Thyroid Function, and Insulin Resistance – Is There a Link? A Longitudinal Study. *J Ped Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6).
- 134 Nader NS, Bahn RS, Johnson MD, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships Between Thyroid Function and Lipid Status or Insulin Resistance in a Pediatric Population. *Thyroid.* 2010;20(12):1333-9.
- 135 Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 2002;19(1):70-3.
- 136 Hegedüs L. Thyroid Ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(2):339-60.
- 137 Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raissaki M. Pediatric Thyroid Ultrasound: A Radiologist's Checklist. *Pediatr Radiol.* 2020;50(4):563-74.
- 138 Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of Thyroid Volume by Ultrasound from the Neonatal Period to Late Adolescence. *Eur J Pediatr.* 1991;150(6):395-9.
- 139 Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid Volume and Urinary Iodine in European Schoolchildren: Standardization of Values for Assessment of Iodine Deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(2):180-7.
- 140 Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. The Determination of Thyroid Volume by Ultrasound and Its Relationship to Body Weight, Age, and Sex in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(2):260-3.
- 141 Ivarsson SA, Persson PH, Ericsson UB. Thyroid Gland Volume as Measured by Ultrasonography in Healthy Children and Adolescents in a Non-Iodine Deficient Area. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(4):633-4.

- 142 Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F, Rago T, Antonangeli L, Maccherini D, et al. Thyroid Volume Measurement by Ultrasound in Children as a Tool for the Assessment of Mild Iodine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):600-3.
- 143 World Health Organization, & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Recommended Normative Values for Thyroid Volume in Children Aged 6-15 Years. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Bull World Health Organ.* 1997;75(2):95-7.
- 144 Bai L, Gao S, Burstein F, Kerr D, Buntine P, Law N. A Systematic Literature Review on Unnecessary Diagnostic Testing: The Role of ICT Use. *Int J Med Inform.* 2020;143:104269.
- 145 Müskens JLJM, Kool RB, Van Dulmen SA, Westert GP. Overuse of Diagnostic Testing in Healthcare: A Systematic Review. *BMJ Qual Saf.* 2022;31(1):54-63.

Apêndices

Apêndice 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

Participante do estudo: _____

Responsável legal: _____

RG nº: _____ Gênero: _____ Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Evolução natural do hipotireoidismo subclínico não autoimune leve em crianças e adolescentes**

PESQUISADOR : **Gil Kruppa Vieira** – INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº **95.587 - SP**

ORIENTADORA: **Prof. Titular Dra. Célia Regina Nogueira**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar do Projeto de Pesquisa intitulado "**Evolução natural do hipotireoidismo subclínico não autoimune leve em crianças e adolescentes**", que será desenvolvido por mim, Dr. Gil Kruppa Vieira, médico responsável pelo ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, sob orientação da Professora-Titular Dra. Célia Regina Nogueira.

Estou estudando crianças e adolescentes portadores de "hipotireoidismo subclínico", que ocorre quando a pessoa apresenta valores elevados do hormônio tireotrófico (TSH) e valores normais dos hormônios produzidos pela tireoide (T4 livre) sem uma causa aparente identificada. Normalmente, essas pessoas não apresentam nenhuma manifestação clínica e, de acordo com vários estudos publicados feitos fora do Brasil; entre 70 e 75% delas normalizam os valores de TSH num período de até 5 anos. Entretanto, cerca de 15% dessas pessoas com hipotireoidismo subclínico persistem com as alterações de TSH e valores normais de T4 livre e cerca de 10% acabam evoluindo com "hipotireoidismo franco", quando a tireoide não consegue mais produzir seus hormônios e a pessoa começa a apresentar sintomas de hipotireoidismo, como diminuição do crescimento, intolerância ao frio, queda acentuada de cabelo, entre outros.

Com o objetivo de estudarmos a evolução natural do hipotireoidismo subclínico em crianças e adolescentes, precisarei acompanhar seu(sua) filho(a) em consultas a cada 6 meses, durante 24 meses e coletar cerca de 5 mL de sangue para a dosagem dos hormônios da tireoide (TSH e T4 livre) e de outros exames laboratoriais. Para fazer a coleta de sangue, seu(sua) filho(a) sentirá a picada da agulha e também poderá ficar no braço dele uma mancha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Solicito também seu consentimento para levantar o prontuário médico de seu filho, para coletar informações lá contidas, referentes a consultas realizadas anteriormente. Serão levantadas informações como data de nascimento, idade e presença de algum sintoma que possa estar presente no momento do diagnóstico do hipotireoidismo subclínico e resultados de exames laboratoriais coletados até 6 meses antes de você concordar na participação do estudo.

Os resultados dos dados obtidos no decorrer do estudo poderão ser divulgados em revistas médicas especializadas e congressos médicos porém, de forma alguma, será revelada a participação do(a) seu(sua) filho(a) ou seus dados pessoais. Os dados pessoais de todos os pacientes são sigilosos e também não serão divulgados.

Os riscos existentes na participação do estudo são baixos e decorrentes apenas do procedimento de coleta da amostra de sangue.

Neste estudo, seu(sua) filho(a) será beneficiado(a) com a introdução de tratamento mais precocemente se identificarmos ele(ela) está evoluindo com perda progressiva do funcionamento da tireoide (hipotireoidismo franco). Caso ele(ela) mantenha o quadro de hipotireoidismo subclínico ou mesmo que seus exames de tireoide se normalizem, ele(ela) não terá benefícios diretos.

Você está ciente de que a participação de seu(sua) filho(a) neste estudo é totalmente voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem prejuízo na continuidade do tratamento dele ou qualquer outra atividade em que ele esteja participando. Da mesma forma, não há nenhum custo ou compensação, em qualquer espécie, caso você concorde participação do meu estudo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 1 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO na participação do meu(minha) filho(a), de forma voluntária, estando ciente que todos os dados dela estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante do Estudo

Nome: Gil Kruppa Vieira

Endereço: Av. Prof. Mario Rubens Guimarães Montenegro, s/n – Depto. Pediatria – Unesp Campus Rubião – Botucatu/SP - Telefone: (14) 3880-1496

e-mail: gil.vieira@unesp.br

Apêndice 2: Termo de assentimento livre e esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

Participante do estudo: _____

RG nº: _____ Gênero: _____ Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Evolução natural do hipotireoidismo subclínico não autoimune leve em crianças e adolescentes**

PESQUISADOR : **Gil Kruppa Vieira** – INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL nº **95.587 - SP**

ORIENTADORA: **Prof. Titular Dra. Célia Regina Nogueira**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

Você está sendo convidado(a) a participar do Projeto de Pesquisa intitulado **"Evolução natural do hipotireoidismo subclínico não autoimune leve em crianças e adolescentes"**, que será desenvolvido por mim, Dr. Gil Kruppa Vieira, médico responsável pelo ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, sob orientação da Professora-Titular Dra. Célia Regina Nogueira.

Caso concorde em participar da pesquisa você deverá assinar este Termo de Assentimento e seu representante legal assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participantes de pesquisa com idade entre 11 a 18 anos incompletos.

Estou estudando crianças e adolescentes portadores de "hipotireoidismo subclínico", que ocorre quando a pessoa apresenta valores elevados do hormônio tireotrófico (TSH) e valores normais dos hormônios produzidos pela tireoide (T4 livre) sem uma causa aparente identificada. Normalmente, essas pessoas não apresentam nenhuma manifestação clínica e, de acordo com vários estudos publicados feitos fora do Brasil; entre 70 e 75% delas normalizam os valores de TSH num período de até 5 anos. Entretanto, cerca de 15% dessas pessoas com hipotireoidismo subclínico persistem com as alterações de TSH e valores normais de T4 livre e cerca de 10% acabam evoluindo com "hipotireoidismo franco", quando a tireoide não consegue mais produzir seus hormônios e a pessoa começa a apresentar sintomas de hipotireoidismo, como diminuição do crescimento, intolerância ao frio, queda acentuada de cabelo, entre outros.

Com o objetivo de estudarmos a evolução natural do hipotireoidismo subclínico em crianças e adolescentes, precisarei acompanhar você em consultas a cada 6 meses, durante 24 meses e coletar cerca de 5 mL de sangue para a dosagem dos hormônios da tireoide (TSH e T4 livre) e de outros exames laboratoriais. Para fazer a coleta

de sangue, você sentirá a picada da agulha e também poderá ficar no braço dele uma mancha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Solicito também seu consentimento para levantar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas, referentes a suas consultas realizadas anteriormente. Serão levantadas informações como data de nascimento, idade e presença de algum sintoma que possa estar presente no momento do diagnóstico do hipotireoidismo subclínico e resultados de exames laboratoriais coletados até 6 meses antes de você concordar em participar do estudo.

Os resultados dos dados obtidos no decorrer do estudo poderão ser divulgados em revistas médicas especializadas e congressos médicos porém, de forma alguma, será revelada a sua participação ou seus dados pessoais. Os dados pessoais de todos os pacientes são sigilosos e também não serão divulgados.

Os riscos existentes na participação do estudo são baixos e decorrentes apenas do procedimento de coleta do material biológico.

Neste estudo, você será beneficiado(a) com a introdução de tratamento mais precocemente se identificarmos que você está evoluindo com perda progressiva do funcionamento da tireoide (hipotireoidismo franco). Caso você mantenha o quadro de hipotireoidismo subclínico ou mesmo que seus exames de tireoide se normalizem, você não terá benefícios diretos.

Você está ciente de que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem prejuízo na continuidade do seu tratamento, ou qualquer outra atividade em que você esteja participando. Da mesma forma, não há nenhum custo ou compensação, em qualquer espécie, caso você concorde em participar do meu estudo.

Este Termo de Assentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 1 via será entregue a você devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados e revistas científicas.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante do Estudo

Nome: Gil Kruppa Vieira

Endereço: Av. Prof. Mario Rubens Guimarães Montenegro, s/n – Depto. Pediatria – Unesp Campus Rubião – Botucatu/SP - Telefone: (14) 3880-1496

e-mail: gil.vieira@unesp.br

Apêndice 3: Protocolo de coleta de dados

COD: _____

Nome: _____ Registro: _____

Sexo: ☐ masculino ☐ feminino Cor: ☐ branco ☐ preto ☐ pardo ☐ amarelo ☐ indígena

Inclusão no estudo (V0): _____ Idade: _____

Por que foi coletado exame de tireoide: _____

IG: _____ Parto: _____ Pn: _____ g Cn: _____ cm

☐ Prematuridade ☐ PIG ☐ Baixo peso

☐ Alteração em triagem neonatal ☐ Hipotireoidismo congênito ☐ Tratamento com LT4

☐ Uso recente de algum medicamento (menos que 3 meses) e qual ou quais: _____

☐ Ant. familiar de doença tireoidiana

Parentesco e qual doença: _____

Estatura pai: _____ cm Estatura mãe: _____ TH: _____

Manifestações clínicas de hipotireoidismo:

☐ Bócio ☐ Intolerância ao frio ☐ Queda no rendimento escolar

☐ Pensamento lentificado ☐ Dificuldade de concentração ☐ Sonolência diurna

☐ Pele ressecada ☐ Unhas quebradiças ☐ Cabelos quebradiços

☐ Constipação ☐ Hábito intestinal Bristol: _____

Exame físico:

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

☐ Alteração exame físico: _____

EstPub: _____

Exames laboratoriais

TSH: _____ T4 livre: _____ TPO-Ab: _____ TG-Ab: _____

GJ: _____ Ins: _____ A1c: _____ HOMA-IR: _____ ☐ RI

ColT: _____ HDL: _____ Trigl: _____ LDL-calc: _____

IO: _____ US tireoide ⇒ volume LD: _____ volume LE: _____ Istmo: _____

☐ normal ☐ alterado: _____

V1: _____ Idade: _____

Manifestações clínicas de hipotireoidismo:

☐ Bócio ☐ Intolerância ao frio ☐ Queda no rendimento escolar

☐ Pensamento lentificado ☐ Dificuldade de concentração ☐ Sonolência diurna

☐ Pele ressecada ☐ Unhas quebradiças ☐ Cabelos quebradiços

☐ Constipação ☐ Hábito intestinal Bristol: _____

Exame físico:

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

☐ Alteração exame físico: _____

EstPub: _____

Exames laboratoriais ⇒ TSH: _____ T4 livre: _____

V2: _____ **Idade:** _____

Manifestações clínicas de hipotireoidismo:

- ☐ Bócio ☐ Intolerância ao frio ☐ Queda no rendimento escolar
☐ Pensamento lentificado ☐ Dificuldade de concentração ☐ Sonolência diurna
☐ Pele ressecada ☐ Unhas quebradiças ☐ Cabelos quebradiços
☐ Constipação ☐ Hábito intestinal Bristol: _____

Exame físico:

Peso: _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

☐ Alteração exame físico: _____

EstPub: _____

Exames laboratoriais ⇒ TSH: _____ T4 livre: _____

GJ: _____ Ins: _____ A1c: _____ HOMA-IR: _____ ☐ RI

ColT: _____ HDL: _____ Trig: _____ LDL-calc: _____

IO: _____

V3: _____ **Idade:** _____

Manifestações clínicas de hipotireoidismo:

- ☐ Bócio ☐ Intolerância ao frio ☐ Queda no rendimento escolar
☐ Pensamento lentificado ☐ Dificuldade de concentração ☐ Sonolência diurna
☐ Pele ressecada ☐ Unhas quebradiças ☐ Cabelos quebradiços
☐ Constipação ☐ Hábito intestinal Bristol: _____

Exame físico:

Peso: _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

☐ Alteração exame físico: _____

EstPub: _____

Exames laboratoriais ⇒ TSH: _____ T4 livre: _____

V4: _____ **Idade:** _____

Manifestações clínicas de hipotireoidismo:

- ☐ Bócio ☐ Intolerância ao frio ☐ Queda no rendimento escolar
☐ Pensamento lentificado ☐ Dificuldade de concentração ☐ Sonolência diurna
☐ Pele ressecada ☐ Unhas quebradiças ☐ Cabelos quebradiços
☐ Constipação ☐ Hábito intestinal Bristol: _____

Exame físico:

Peso: _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

☐ Alteração exame físico: _____

EstPub: _____

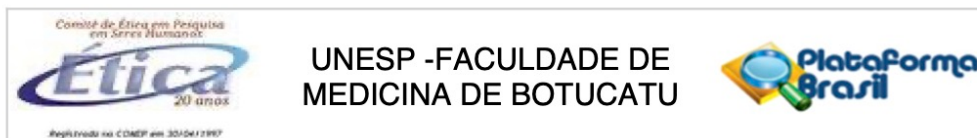
Exames laboratoriais ⇒ TSH: _____ T4 livre: _____

GJ: _____ Ins: _____ A1c: _____ HOMA-IR: _____ ☐ RI

ColT: _____ HDL: _____ Trig: _____ LDL-calc: _____

IO: _____

Apêndice 4: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética Médica local



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Curso natural do hipotireoidismo subclínico em crianças e adolescentes

Pesquisador: Gil Kruppa Vieira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55039321.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.428.649

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Introdução breve

Os hormônios tireoidianos desempenham um papel muito importante durante a infância e adolescência, regulando o desenvolvimento cerebral, mielinização do sistema nervoso central, crescimento linear, puberdade e metabolismo. O hipotireoidismo subclínico (HSC) é caracterizado pela elevação persistente nos níveis plasmáticos de hormônio tireotrófico (TSH), níveis normais dos hormônios tireoidianos e ausência de manifestações clínicas. Na população adulta, o HSC é uma situação comum e seus efeitos no comprometimento da função cognitiva e aumento no risco de desenvolvimento de doença cardiovascular precoce, secundário a dislipidemia, ganho ponderal e resistência insulínica já estão bem descritos. Já na faixa etária pediátrica, sua real ocorrência e desconhecida, seus efeitos ainda não estão bem estabelecidos e, portanto, tanto o significado clínico como a necessidade de tratamento com levotiroxina e seus efeitos, ainda são motivos de debate.

Hipótese:

Crianças e adolescentes com hipotireoidismo não evoluem com hipotireoidismo franco após 24

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

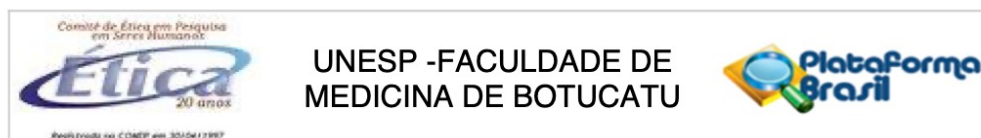
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.428.649

meses de observação clínica.

Metodologia:

Estudo de coorte prospectivo que será desenvolvida em 24 meses, com inclusão de 25 crianças com idade entre 3-15 anos.

Assinatura do TCLE de crianças e pais ou representantes legais e ou termo de assentimento.

Registro das características clínicas: presença de sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo, história familiar de doenças tireoidianas e ao uso medicamentos que possam interferir na função tireoidiana, medida de peso, estatura e índice de massa corporal e presença de bócio à palpação e resultados dos exames de imagem (ultrassonografia de tireoide) e laboratoriais já realizados (TSH, T4 livre, detecção de anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina, IgA total e anti-transglutaminase IgA, 25-hidroxi-vitamina D, glicose, insulina, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos em jejum).

Todos os participantes serão avaliados ambulatorialmente a cada 6 meses por 24 meses. Em todas as visitas de avaliação, os participantes serão interrogados quanto à presença de sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo e uso medicamentos que possam interferir na função tireoidiana e sua avaliação clínica constará de exame clínico geral que inclui a medida de peso, estatura, IMC e presença de bócio à palpação e coletarão exames de avaliação de função tireoidiana e a cada 12 meses, além dos exames de função tireoidiana, serão solicitados exames laboratoriais para investigação de alterações metabólicas frequentemente associadas ao hipotireoidismo (glicemia de jejum, insulina basal, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídeos) e idade óssea.

Estatísticas descritivas serão geradas para todos os pacientes incluídos no estudo. Variáveis categóricas serão descritas em frequências relativas e as variáveis contínuas, em média e desvio-padrão. Valores de p abaixo de 0,05 serão considerados estatisticamente significativos.

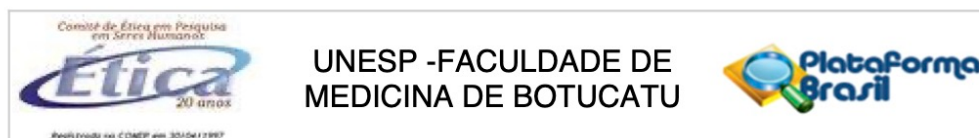
Critério de Inclusão:

Os participantes da pesquisa devem atender a todos os seguintes critérios de inclusão: 1. Crianças e adolescentes com idade entre 3 e 15 anos de ambos os sexos; 2. Diagnóstico de HSC não autoimune, definido por: a) elevação persistente dos níveis de TSH, b) valores normais de T4 livre, c) ausência de manifestações clínicas, d) descartadas qualquer causas identificáveis de elevação nos valores de TSH; 3. Participantes cujos responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); 4. Participantes maiores de 11 anos que assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

Critério de Exclusão:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609		
		E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 02 de 06



Continuação do Parecer: 5.428.649

Os participantes da pesquisa que atendam a quaisquer dos seguintes criterios de exclusao nao devem ser incluidos no estudo:

1. Pacientes submetidos a procedimentos cirurgicos da tireoide ou radioterapia em regio cervical;
2. Pacientes com diagnostico de doencas tireoidianas evidentes, doencas cronicas que podem alterar a funcao tireoidiana, como obesidade exogena (definida como escore-Z do indice de massa corporal superior a 2 desvios-padrao, de acordo com as referencias da Organizacao Mundial de Saude, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Cushing, doencas celiaca ou pacientes portadores de síndromes geneticas;
3. Gravidez;
4. Deteccao dos autoanticorpos tireoidianos (anti-peroxidase e anti- tireoglobulina);
5. Uso de medicamentos, nos ultimos 3 meses, que podem interferir na funcao tireoidiana (medicamentos que contemham iodo, como tintura de iodo e amiodarona; glicocorticoides inalatorios ou sistemicos; e medicamentos anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e valproato de sodio);
6. Pacientes ou seus respectivos responsaveis que se recusarem a assinar o TALE e/ou TCLE

Tamanho amostral: 25

NÃO haverá retenção de amostra.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

Descrever o curso natural do hipotireoidismo subclinico nao autoimune em crianas e adolescentes

Objetivo Secundario:

1. Descrever a casuistica dos pacientes portadores de hipotireoidismo subclinico (HSC) nao autoimune;
2. Avaliar as caracteristicas clinicas e laboratoriais das crianas com HSC nao autoimune no momento do diagnostico;
3. Identificar parametros clinicos e/ou laboratoriais preditores de normalizacao de funcao tireoidiana;
4. Identificar parametros clinicos e/ou laboratoriais preditores de risco de progressao ao hipotireoidismo franco

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos existentes na participacao do estudo sao baixos e decorrentes apenas do procedimento

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

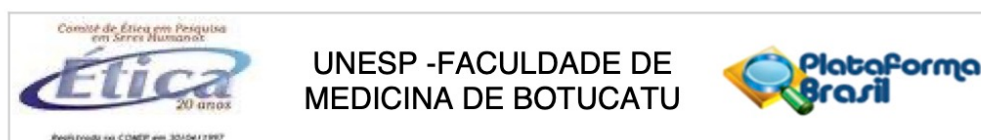
Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 03 de 06



Continuação do Parecer: 5.428.649

de coleta do material biológico.

Benefícios:

Pacientes identificados com deterioração progressiva da função tireoidiana (hipotireoidismo franco) serão beneficiados com a introdução mais precoce de tratamento com levotiroxina.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa relevante, de coorte prospectiva. Local do estudo: Serviço de Pediatria do HCFMB, Unesp. O custo será de R\$1450,00 (referente à tradução e revisão do inglês e análise estatística, sem informação de financiamento).

Período de coleta de dados prospectivos:

Cronograma de execução na PB: 01/08/2022 a 01/12/2025. A data de início de inclusão dos pacientes é 01/08/2022.

O pesquisador atendeu a pendência e encaminhou os dois TCLE conforme solicitado, sendo um para os pais (pai e mãe) e outro para o representante legal. Além do TCLE para responsáveis legais será aplicado TALE aos participantes menores.

O pesquisador também atualizou o cronograma da pesquisa, agora com previsão de início (inclusão de pacientes) a partir de 01/08/2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto, assinada. Em 11/11/21 pela Diretora

ANUÊNCIAS INSTITUCIONAIS

- Anuência da FMB (EAP), assinada pela Diretora, em 11/11/2021
- Anuência do Serviço de Pediatria, assinada pela Chefe Regina Bentlin, em 25/10/21
- Anuência do HC, assinado pelo superintendente em 03/10/2021
- Brochura anexada;
- Termo de Biorrepositório (se armazenamento de amostras): Não se aplica
- TCLE para responsáveis legais
- TCLE para pais
- TALE para crianças e adolescentes.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

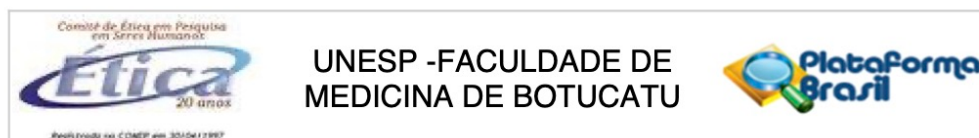
CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 06



Continuação do Parecer: 5.428.649

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1852003.pdf	03/05/2022 07:31:29		Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/05/2022 07:28:26	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5233393.pdf	03/03/2022 12:09:34	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaRespostaCEP_mar2022.doc	03/03/2022 12:09:14	Gil Kruppa Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel.doc	03/03/2022 12:08:58	Gil Kruppa Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_pais.doc	03/03/2022 12:08:37	Gil Kruppa Vieira	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

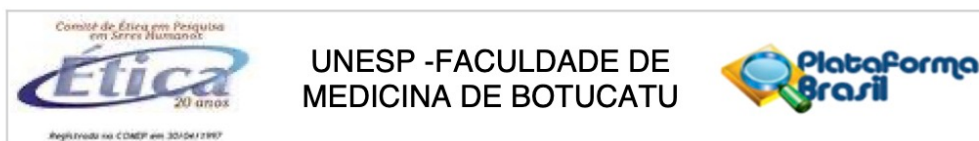
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.428.649

Ausência	TCLE_pais.doc	03/03/2022 12:08:37	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	07/12/2021 09:25:49	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Superintendencia_HCFMB.pdf	07/12/2021 09:25:38	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_institucional_EAP_HCFMB.pdf	07/12/2021 09:25:20	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Analise_viabilidade_projeto_DGAA_HCFMB.pdf	07/12/2021 09:25:06	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_servico_pediatra.pdf	01/11/2021 11:16:47	Gil Kruppa Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_v1.odt	01/11/2021 11:05:56	Gil Kruppa Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 25 de Maio de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br

Apêndice 5: Banco de dados dos pacientes

caracteristicas-demograficas.xlsx

COD	Sexo	Cor	RNPT	PIG	BP	A_TNN	Tto_HC	AF_DT	Dca_Tir	ZTH
HSC-01	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,49
HSC-02	1	1	0	0	0	0	0	1,2	1	
HSC-03	1	1	0	0	0	1	1	0	0	-1,02
HSC-04	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-1,70
HSC-05	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,96
HSC-06	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,29
HSC-07	2	1	0	0	0	0	0	1, 2	1	0,44
HSC-08	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
HSC-09	2	1	0	0	0	0	0	3	1	-0,31
HSC-10	2	1	1	0	1	0	0	3	1	0,14
HSC-11	2	1	0	0	0	0	0	1,3,4	1	
HSC-12	1	1	1	1	0	0	0	4	1	
HSC-13	1	3	0	0	0	0	0	4	1	
HSC-14	2	1	1	1	1	1	1	0	0	-1,41
HSC-15	1	1	0	0	0	0	0	2,3,4	1	
HSC-16	1	1	0	0	0	0	0	4	1	
HSC-17	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
HSC-18	2	1	0	0	0	0	0	2	1	-0,69
HSC-19	1	3	1	0	1	0	0	0	0	
HSC-20	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0,25
HSC-21	1	1	9	9	9	0	0	9	9	
HSC-22	1	1	0	0	0	0	0	1	1	
HSC-23	1	1	0	1	1	0	0	0	0	-1,63
HSC-24	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-1,49
HSC-25	2	1	0	0	0	0	0	2	1	

Legendas

Sexo

1 masculino
2 feminino

Cor

1 branco
2 preto
3 pardo

Prematuridade

0 não
1 sim
9 desconhecido

PIG: nascido pequeno para idade gestacional

0 não
1 sim
9 desconhecido

BP: baixo peso ao nascimento

0 não
1 sim
9 desconhecido

Alt_TNN: alteração em triagem neonatal

0 não
1 sim
9 ignorado

Tto_HC: tratamento para hipotireoidismo congênito

0 não
1 sim
9 desconhecido

AF_DT: Antecedentes familiares de doença tireoidiana

0 não
1 irmãos
2 pai/mãe
3 tios/tias
4 avôs/avós
9 desconhecido

Dca_Tir: Doença tireoidiana em familiares

0 nenhuma
1 hipotireoidismo
2 hipertireoidismo
3 nódulos ou neoplasias de tireoide
9 desconhecido

caracteristicas-clinicas.xlsx

COD	IC0	ZE0	ΔTH0	ZIMC0	Pub0	TSH0	T4L0	ColT0	HDL0	Trigl0
HSC-01	11,26	0,73	1,22	1,30	1	5,91	0,97	132	44	88
HSC-02	7,28	0,72		-0,47	0	5,80	1,30	170	65	45
HSC-03	3,52	1,05	2,07	1,86	0	7,92	0,72	161	79	68
HSC-04	8,83	-0,21	0,44	-4,97	0	7,13	1,21	183	85	54
HSC-05	4,8	-0,18	0,78	0,72	0	5,98	1,32	207	34	101
HSC-06	13,1	-1,7	-1,41	-2,06	1	5,48	1,16	199	53	84
HSC-07	6,4	0,19	-0,25	1,43	0	6,69	1,33	170	49	85
HSC-08	4,74	2,06		-0,67	0	9,80	1,10	192	56	67
HSC-09	8,2	0,93	1,24	-1,05	0	7,32	1,1	191	54	47
HSC-10	5,85	-0,03	-0,17	0,03	0	5,20	1,03	169	41	85
HSC-11	9,45	0,24		1,94	0	8,75	1,20	171	39	134
HSC-12	7,4	0,17		-0,58	0	8,4	1,1	154	68	61
HSC-13	3,74	1,72		1,68	0	6,16	1,18	154	43	52
HSC-14	3,71	-1,16	0,25	0,43	0	7,70	1,03	120	40	99
HSC-15	11,70	1,08		1,95	0	9,44	0,86	160	49	80
HSC-16	5,92	0,52		0,15	0	6,83	1,17	163	52	29
HSC-17	7,03	1,37		-0,06	0	7,05	0,80	184	49	92
HSC-18	8,92	1,32	2,01	-0,03	0	7,37	1,22	192	64	115
HSC-19	7,04	-0,23		1,46	0	5,19	1,09	162	57	73
HSC-20	3,68	1,03	0,78	0,31	0	9,90	0,72	151	43	86
HSC-21	11,1	-1,21		-1,23	0	6,99	1,21	187	61	79
HSC-22	9,1	0,74		-0,03	0	7,32	1,03	151	53	43
HSC-23	10,84	-2,58	-0,95	-0,75	0	7,83	0,96	174	58	89
HSC-24	6,78	-1,02	0,47	-0,80	0	7,20	0,70	179	55	91
HSC-25	8,56	0,59		1,07	0	7,13	0,99	133	56	62

COD	IC4	ZE4	ΔTH4	ZIMC4	Pub4	TSH4	T4L4	ColT4	HDL4	Trigl4
HSC-01	14,02	0,37	0,85	0,82	1	6,03	0,99	135	41	85
HSC-02	9,20	0,77		-0,49	0	2,63	1,09	176	64	62
HSC-03	5,18	1,12	2,15	1,67	0	6,91	1,04	130	62	73
HSC-04	10,49	-0,45	0,20	-0,84	0	2,06	0,82	175	66	46
HSC-05	6,82	-0,17	0,65	0,54	0	2,94	1,14	168	42	96
HSC-06	15,5	-1,89	-1,62	-2,1	1	4,81	0,92	176	55	76
HSC-07	8,9	0,82	0,1	1,78	0	3,49	1,06	162	52	94
HSC-08	6,46	0,51		0,10	0	9,92	1,24	180	57	39
HSC-09	11	1,96	2,27	-1,99	1	4,03	0,9	200	49	120
HSC-10	8,54	0,17	0,03	0,12	0	3,24	1,05	185	64	54
HSC-11	11,88	1,21		2,47	1	5,83	0,89	153	35	129
HSC-12	9,3	0,99	1,3	-1,08	0	3,96	1,08	148	51	74
HSC-13	6,42	2,09		2,46	0	4,85	1,02	154	43	52
HSC-14	4,39	-1,80	-0,40	0,88	0	3,3	0,98	144	40	81
HSC-15	14,41	0,09		1,72	1	3,76	0,92	164	46	44
HSC-16	7,84	0,65		0,01	0	3,95	1,06	163	52	29
HSC-17	8,87	1,06		1,39	0	3,44	0,86	201	52	142
HSC-18	11,09	1,42	2,11	0,17	1	4,09	1,22	184	59	102
HSC-19	9,22	-0,40		2,34	0	4,6	0,89	142	62	78
HSC-20	6,37	-1,57	-1,81	0,72	0	2,48	1,06	163	45	77
HSC-21	13,2	0,95		-1,46	1	3,65	1,14	174	58	83
HSC-22	11,4	1,03		-0,03	1	3,39	1,06	166	48	86
HSC-23	14,54	-2,78	-1,16	-0,13	0	3,03	0,9	199	53	134
HSC-24	8,30	-1,24	0,25	-0,42	0	3,6	1,01	166	52	74
HSC-25	12,11	0,70		2,59	1	7,69	0,83	105	51	61

caracteristicas-clinicas.xlsx

COD	LDLc0	DLP0	DLP-HDL0	DLP-TG0	DLP-LDL0	DLP-HT0	DLP-TL0	DLP-HTL0	GJ0
HSC-01	71	1	1	0	0	0	0	0	91
HSC-02	96	0	0	0	0	0	0	0	99
HSC-03	69	0	0	0	0	0	0	0	76
HSC-04	88	0	0	0	0	0	0	0	81
HSC-05	153	1	1	1	1	0	0	1	73
HSC-06	129	1	0	0	1	0	0	0	89
HSC-07	104	1	0	1	0	0	0	0	94
HSC-08	123	1	0	0	1	0	0	0	81
HSC-09	128	1	0	0	1	0	0	0	86
HSC-10	111	1	1	1	1	0	0	1	87
HSC-11	106	1	1	1	0	1	0	0	90
HSC-12	74	0	0	0	0	0	0	0	85
HSC-13	101	1	1	0	0	0	0	0	86
HSC-14	61	1	1	1	0	1	0	0	81
HSC-15	95	0	0	0	0	0	0	0	98
HSC-16	106	0	0	0	0	0	0	0	92
HSC-17	117	1	0	1	1	0	1	0	87
HSC-18	105	1	0	1	0	0	0	0	97
HSC-19	91	0	0	0	0	0	0	0	97
HSC-20	91	1	1	1	0	1	0	0	83
HSC-21	110	0	0	0	0	0	0	0	88
HSC-22	89	0	0	0	0	0	0	0	90
HSC-23	99	0	0	0	0	0	0	0	92
HSC-24	106	1	0	1	0	0	0	0	74
HSC-25	65	0	0	0	0	0	0	0	79

COD	LDLc4	DLP4	DLP-HDL4	DLP-TG4	DLP-LDL4	DLP-HT4	DLP-TL4	DLP-HTL4	GJ4
HSC-01	77	1	1	0	0	0	0	0	99
HSC-02	100	0	0	0	0	0	0	0	89
HSC-03	54	0	0	0	0	0	0	0	79
HSC-04	100	0	0	0	0	0	0	0	83
HSC-05	107	1	1	1	0	1	0	0	85
HSC-06	106	0	0	0	0	0	0	0	82
HSC-07	91	1	0	1	0	0	0	0	78
HSC-08	116	1	0	0	1	0	0	0	90
HSC-09	127	1	0	1	1	0	1	0	85
HSC-10	111	1	0	0	1	0	0	0	89
HSC-11	93	1	1	1	0	1	0	0	94
HSC-12	82	0	0	0	0	0	0	0	84
HSC-13	101	1	1	0	0	0	0	0	86
HSC-14	88	1	1	1	0	1	0	0	63
HSC-15	110	0	0	0	0	0	0	0	86
HSC-16	106	0	0	0	0	0	0	0	92
HSC-17	121	1	0	1	1	0	1	0	89
HSC-18	105	1	0	1	0	0	0	0	92
HSC-19	65	0	0	0	0	0	0	0	81
HSC-20	103	1	0	1	0	0	0	0	86
HSC-21	99	0	0	0	0	0	0	0	83
HSC-22	101	0	0	0	0	0	0	0	94
HSC-23	120	1	0	1	1	0	1	0	91
HSC-24	100	0	0	0	0	0	0	0	84
HSC-25	42	0	0	0	0	0	0	0	87

caracteristicas-clinicas.xlsx

COD	Ins0	A1c0	HOMA0	RI0	IO0	IO0-IC0	IO1-atr	IO1-av	US_tir
HSC-01	4,3	5,1	0,97	0	11	0	0	0	2
HSC-02	2,5	5,5	0,61	0	8	1	0	0	1
HSC-03	5	5,0	0,94	0	4	1	0	0	2
HSC-04	2	5,4	0,40	0	8	0	0	0	2
HSC-05	4,5	5,2	0,81	0	4,5	0,5	0	0	1
HSC-06	2	5,9	0,44	0	11	-2	1	0	1
HSC-07	2	5,0	0,46	0	6	0	0	0	1
HSC-08	3,2	5,4	0,64	0	5	1	0	0	1
HSC-09	2,5	5,0	0,53	0	8	0	0	0	2
HSC-10	3,2	5,5	0,69	0	5	0	0	0	1
HSC-11	2,7	5,1	0,60	0	9	0	0	0	2
HSC-12	7,6	5,2	1,6	0	6	-1	0	0	1
HSC-13	4,8	5,4	1,02	0	5	2	0	1	1
HSC-14	3,3	5,3	0,66	0	4	1	0	0	2
HSC-15	4,1	5,3	0,99	0	11	0	0	0	2
HSC-16	4,2	5,3	0,95	0	6,8	1,8	0	1	2
HSC-17	6,9	5,4	1,48	0	8	1	0	0	1
HSC-18	6,2	5,5	1,48	0	6,8	-1,2	1	0	1
HSC-19	6,2	5,5	1,48	0	8	1	0	0	2
HSC-20	4,2	5,3	0,86	0	4	1	0	0	1
HSC-21	4,4	5,4	0,96	0	10	-1	0	0	1
HSC-22	2	5,2	0,44	0	10	1	0	0	2
HSC-23	7,1	5,4	1,61	0	6,8	-3,2	1	0	1
HSC-24	2	5,2	0,37	0	6	0	0	0	1
HSC-25	4,2	5,1	0,82	0	8	0	0	0	1

COD	Ins4	A1c4	HOMA4	RI4	IO4	IO4-IC4	IO4-atr	IO4-av	TN_TSH	DF
HSC-01	5,9	5,3	1,44	0	13	-1	0	0	5	2
HSC-02	5,1	5,1	1,12	0	10	1	0	0	1	1
HSC-03	4,8	5,4	0,93	0	6	1	0	0	5	2
HSC-04	2,2	5,3	0,45	0	10	0	0	0	3	1
HSC-05	6,4	4,9	1,34	0	6,8	0,8	0	0	2	1
HSC-06	3,6	4,8	0,72	0	14	-1,5	1	0	2	1
HSC-07	2,4	5,2	0,46	0	9,5	1	0	0	2	1
HSC-08	2,4	5,7	0,53	0	7	0,5	0	0	5	2
HSC-09	7,2	4,6	1,51	0	11	0	0	0	3	1
HSC-10	3,4	5,2	0,75	0	8	0,5	0	0	3	1
HSC-11	6,9	5,4	1,60	0	12,5	0,8	0	0	5	2
HSC-12	2,8	5,2	0,58	0	9	0	0	0	2	1
HSC-13	4,8	5,4	1,02	0	8	2	0	1	2	1
HSC-14	1,0	5,2	0,16	0	4	0	0	0	1	1
HSC-15	9,9	5,6	2,10	0	13	-1	0	0	2	1
HSC-16	4,2	5,3	0,95	0	8	1	0	0	2	1
HSC-17	2,4	5,1	0,53	0	10	2	0	1	3	1
HSC-18	6,6	5,2	1,50	0	10,5	-0,5	0	0	2	1
HSC-19	3,3	5,0	0,66	0	10,5	1,5	0	1	2	1
HSC-20	5,9	5,0	1,25	0	5	-1	0	0	5	3
HSC-21	4,6	5,3	0,93	0	14	1	0	0	3	1
HSC-22	3,9	5,1	0,9	0	12	0,8	0	0	2	1
HSC-23	6,3	5,5	1,42	0	10	-4	1	0	2	1
HSC-24	6,8	5,2	1,41	0	8	0	0	0	2	1
HSC-25	3,2	5,3	0,69	0	13	1	0	0	5	2

caracteristicas-clinicas.xlsx

Variáveis contínuas

IC0	Idade cronológica momento 0 (em anos)
ZE0	Escore-Z de estatura momento 0
ΔTH0	Diferença entre o ZE0 e Z-TH – momento 0
ZIMC0	Escore-Z de IMC – momento 0
TSH0	TSH – momento 0
T4L0	T4 livre – momento 0
CoIT0	Colesterol total – momento 0
HDL0	HDL – momento 0
Trigl0	Triglicerídeos – momento 0
LDLc0	LDL – momento 0
GJ0	Glicemia – momento 0
Ins0	Insulina – momento 0
A1c0	Hemoglobina glicada – momento 0
HOMA0	Índice HOMA – momento 0
IO0	Idade óssea – momento 0
IO0-IC0	Diferença entre IO0 e IC0 – momento 0
IC4	Idade momento 4 (em anos)
ZE4	Escore-Z de estatura momento 4
ΔTH4	Diferença entre o ZE0 e Z-TH – momento 4
ZIMC4	Escore-Z de IMC – momento 4
TSH4	TSH – momento 4
T4L4	T4 livre – momento 4
CoIT4	Colesterol total – momento 4
HDL4	HDL – momento 4
Trigl4	Triglicerídeos – momento 4
LDLc4	LDL – momento 4
GJ4	Glicemia – momento 4
Ins4	Insulina – momento 4
A1c4	Hemoglobina glicada – momento 4
HOMA4	Índice HOMA – momento 4
IO4	Idade óssea – momento 4
IO4-IC4	Diferença entre idade óssea e idade cronológica – momento 4

Variáveis categóricas**Pub0: presença de sinais de puberdade**

- 0 não
- 1 sim

DLP0: presença de dislipidemia

- 0 não
- 1 sim

DLP-HDL0: HDL abaixo dos valor normal

- 0 não
- 1 sim

DLP-TG0: triglicerídeos acima do valor normal – momento 0

- 0 não
- 1 sim

caracteristicas-clinicas.xlsx

Variáveis categóricas**DLP-LDL0: LDL acima do valor normal – momento 0**

0 não

1 sim

DLP-HT0: presença de redução de HDL e elevação de triglicerídeos – momento 0

0 não

1 sim

DLP-TL0: presença de elevação de triglicerídeos e LDL – momento 0

0 não

1 sim

DLP-HTL0: presença de redução de HDL e elevação de triglicerídeos e LDL – momento 0

0 não

1 sim

RI0: presença de resistência insulínica – momento 0

0 não

1 sim

Atraso_IO0: atraso de idade óssea – momento 0

0 não

1 sim

Avanço_IO0: avanço de idade óssea – momento 0

0 não

1 sim

Pub4: presença de sinais de puberdade – momento 4

0 não

1 sim

EntrouPub4: paciente previamente impúbere apresentava sinais de puberdade no momento 4

0 não

1 sim

DLP4: presença de dislipidemia – momento 4

0 não

1 sim

DLP-HDL4: HDL abaixo dos valor normal – momento 4

0 não

1 sim

DLP-TG4: triglicerídeos acima do valor normal – momento 4

0 não

1 sim

DLP-LDL4: LDL acima do valor normal – momento 4

0 não

1 sim

caracteristicas-clinicas.xlsx

Variáveis categóricas

DLP-HT4: presença de redução de HDL e elevação de triglicerídeos – momento 4

0 não

1 sim

DLP-TL4: presença de elevação de triglicerídeos e LDL– momento 4

0 não

1 sim

DLP-HTL4: presença de redução de HDL e elevação de triglicerídeos e LDL- momento 4

0 não

1 sim

RI4: presença de resistência insulínica – momento 4

0 não

1 sim

Atraso_IO4: atraso de idade óssea – momento 4

0 não

1 sim

Avanço_IO4: avanço de idade óssea – momento 4

0 não

1 sim

Desfecho_final

1 resolução HSC

2 persistência HSC

3 hipotireoidismo franco

US_tireoide

1 tamanho normal

2 tamanho reduzido

3 tamanho aumentado

TN_TSH: tempo para normalização dos níveis de TSH

1 Até 6 meses

2 Entre 6 e 12 meses

3 Entre 12 e 18 meses

4 Entre 18 e 24 meses

5 Sem normalização