

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/07/2022.



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

Marília de Medeiros Couto

**Síndrome de Down, disfunções da tireoide e
desenvolvimento motor: estudo clínico**

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

Orientadora: Profa. Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu
2020

Marília de Medeiros Couto

Síndrome de Down, disfunções da tireoide e
desenvolvimento motor: estudo clínico

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

Orientadora: Profa. Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Couto, Marília de Medeiros.

Síndrome de Down, disfunções da tireoide e desenvolvimento motor : estudo clínico / Marília de Medeiros Couto. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Cátia Regina Branco da Fonseca

Capes: 40101088

1. Crianças - Doenças. 2. Síndrome de Down. 3. Tireoide - Doenças. 4. Capacidade motora nas crianças. 5. Hormônios tireoidianos.

Palavras-chave: Criança; Doenças da tireoide; Habilidade motora; Hormônios tireoidianos; Síndrome de Down.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeira e essencialmente a Deus, que em sua infinita bondade e amor me permitiu mais esta oportunidade, sempre guiando e iluminando meus passos.

Agradeço eterna e infinitamente aos meus amados pais, Roberto e Rosangela. Meu esteio, fonte mais pura de amor, ternura, respeito, dedicação e carinho. Vocês sempre serão responsáveis pelo melhor que trago em mim, sempre meu norte para todas as decisões, obrigada por tanto.

Ao meu amado Arthur, agora estimado marido, sempre meu melhor amigo, todo meu amor e gratidão. Companheiro que soube me ajudar enfrentar com dignidade tantas situações difíceis e compartilha comigo todas as delícias e desafios desta vida.

Agradeço a minha pequena e tão amada Mariana, minha doce irmã, que tanto me ensina e me faz querer ser melhor a cada dia. Você me inspira em tudo que ainda almejo ser.

Gratidão à minha adorada casa, minha gloriosa FMB, onde me tornei muito mais que esperava, onde guardo meus ideais e onde sonhos se tornaram realidade. Obrigada a tantos professores e profissionais incríveis que fizeram e fazem parte da minha história.

Agradeço aos meus amados Pediatras de 2020, quanto carinho para sempre nos une.

Gratidão pelos estimados e amados amigos e familiares, que perto ou longe, sempre estão comigo, como luz que guia e aquece o coração.

E gratidão especial à FAPESP por mais uma vez endossar meu caminho na pesquisa, desde o início da jornada acadêmica com os trabalhos de iniciação científica e, atualmente, neste estudo, sob os processos 2019/01556-4 e 2019/21458-1.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço imensamente a esta mulher maravilhosa a quem chamo de Professora, que acreditou em mim desde os mais tenros dias na minha história com a Medicina e a tão sonhada Pediatria, demonstrando a alegria do trabalho no serviço do bem às nossas crianças, com dedicação extrema e ternura em todos os seus atos. Minha eterna admiração e gratidão, querida Professora Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca, exemplo que trago sempre no coração.

DEDICATÓRIA

A quem mais poderia eu dedicar tão belo estudo, senão àquelas por quem me apaixono todos os dias. E mais ainda àquelas que carregam outras singelezas e bonitezas, que fazem do cromossomo a mais uma fonte de amor ainda mais incandescente. Como são especiais, como são fortes, como inspiram suas famílias e todos nós que temos o privilégio e a honra de participar do seu cuidado e desenvolvimento.

A vocês incríveis crianças, antes de tudo eu agradeço, por me confiarem momentos tão preciosos de suas vidas, por me doarem sorrisos, carinhos, beijos e abraços, olhares da mais pura curiosidade, brincadeiras, paciência e tantas outras gentilezas. Vocês fazem valer cada escolha. E eu sigo escolhendo vocês a cada dia, buscando ser o melhor que eu puder para cada um de vocês e de seus luminosos sorrisos.

Obrigada por me fazerem Pediatra, o privilégio e a alegria são diariamente meus.

RESUMO

COUTO, MM. **Síndrome de Down, disfunções da tireoide e desenvolvimento motor: estudo clínico.** 2020. 56 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do cromossomo 21 é a cromossomopatia mais comum na população e a principal causa de deficiência intelectual na sociedade. Vários estudos descrevem disfunções tireoidianas nos pacientes com SD, sendo o hipotireoidismo o mais frequente, desde o período neonatal até a puberdade, e que pode agravar várias manifestações já associadas à SD durante a infância. A avaliação da função motora em crianças e adolescentes com SD, através da escala *Gross Motor Function Measure* (GMFM-88), visa auxiliar na definição de metas terapêuticas. Portanto este estudo objetivou descrever a frequência de disfunções da tireoide, especificamente do hipotireoidismo, e sua correlação com a função motora grossa em crianças e adolescente com SD seguidas em um Ambulatório de Pediatria Genética. **Método:** Estudo clínico transversal em uma amostra intencional de crianças e adolescentes com SD, em atendimento ambulatorial de Pediatria Genética do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB), com idade entre 5 meses e 15 anos de idade. Foram coletados dados do prontuário eletrônico dos pacientes sendo, condições de nascimento, história patológica pregressa, dados demográficos e resultados de exames laboratoriais para avaliação da função tireoidiana, classificando-os em hipotireoidismo clínico, subclínico, eutireoidismo e hipertireoidismo pelos níveis séricos do hormônio tireoestimulante (TSH) e da tiroxina livre (T4L). O hipotireoidismo foi considerado primário em todas as crianças com o distúrbio. Realizada a avaliação da função motora grossa destes pacientes, através da escala GMFM- 88. Projeto aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) da FMB. **Resultados:** concluiu-se que o avanço da faixa etária dos pacientes com SD se correlaciona com melhora no desempenho da função motora, a despeito da presença ou ausência do distúrbio tireoidiano, traduzindo a importância do seguimento multidisciplinar destes pacientes, independente da idade de início deste acompanhamento.

Descritores: Hormônios tireoidianos, Doenças da tireoide, Síndrome de Down, Crianças, Pré-escolares, Capacidade motora.

ABSTRACT

COUTO, MM. **Down syndrome, thyroid dysfunction and motor development: clinical study.** 2020. 56 f. Dissertation (Master's degree) – Botucatu Medical School, São Paulo State University, Botucatu, 2020.

Down syndrome (DS) or chromosome 21 trisomy is the most common chromosomal disorder in the population and the main cause of intellectual disability in society. Several studies describe thyroid dysfunctions in DS patients, with hypothyroidism being the most frequent, from the neonatal period to puberty, which can aggravate several manifestations already associated with DS during childhood. The assessment of motor function in children and adolescents with DS, using the Gross Motor Function Measure scale (GMFM-88), aims to assist in the definition of therapeutic goals. Therefore, this study aimed to describe the frequency of thyroid dysfunctions, specifically hypothyroidism, and its correlation with gross motor function in children and adolescents with DS followed in a Pediatric Genetic Clinic. **Method:** Cross-sectional clinical study in an intentional sample of children and adolescents with DS, in outpatient care of Genetic Pediatrics, Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB), aged between 5 months and 15 years of age. Data were collected from patients' electronic medical records, such as birth conditions, past pathological history, demographic data and results of laboratory tests to assess thyroid function, classifying them into clinical and subclinical hypothyroidism, euthyroidism and hyperthyroidism by serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (T4L). According to changes in the neonatal screening test, hypothyroidism was classified as congenital or acquired. The assessment of the gross motor function of these patients was carried out using the GMFM-88 scale. Project approved by the Research Ethics Committee (CEP) of FMB. **Results:** it was concluded that the advancement of the age range of patients with DS correlates with an improvement in the performance of motor function, despite the presence or absence of thyroid disorder, reflecting the importance of multidisciplinary follow-up of these patients, regardless of the age of beginning of this monitoring.

Key-Words: Thyroid Hormones, Hypothyroidism, Down Syndrome, Children, Preschool children, Motor skills.

SUMÁRIO

Agradecimentos	I
Agradecimento especial	II
Dedicatória	III
Resumo	IV
Abstract	V
Sumário	VI
Citação	VII
1. Introdução	1
1.1 A tireoide e seu funcionamento	2
1.2 A Síndrome de Down (SD) e as disfunções da tireoide	3
1.3 O desenvolvimento motor das crianças e adolescentes com SD	5
1.4 Justificativa do estudo	6
2. Objetivos	8
2.1. Geral	8
2.2. Específicos	8
3. Método	9
3.1. Critérios de inclusão	9
3.2. Critérios de exclusão	9
3.3 Perda	10
3.4. Coleta de dados	10
3.4.1. Avaliação clínica	11
3.4.2. Diagnóstico da função tireoidiana	13
3.5 Território e regionalização	14
3.6. Construção e análise estatística dos dados	15
4. Resultados	17
5. Discussão	29
6. Considerações finais	37
7. Referências	38
8. Anexos	42
9. Apêndice	51

“Só é possível ensinar uma criança a amar, amando-a.”

Goethe

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma alteração genética presente na espécie humana desde a sua origem. É doença cromossômica caracterizada pela presença e expressão de três cópias do cromossomo 21. Sua primeira descrição como um quadro clínico com identidade própria ocorreu em 1866, pelo médico pediatra inglês John Langdon Down. Em 1958, o francês Jérôme Lejeune e a inglesa Pat Jacobs descobriram de maneira independente a origem cromossômica, passando a ser considerada uma síndrome genética, nomeando de Síndrome de Down ou Trissomia 21 (T21), em homenagem a John Down que iniciou o tema no meio científico (LEJEUNE, 1979; PATTERSON e COSTA 2005).

A SD é a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos (BALKAN *et al.* 2010, THILLAINATHAN *et al.*, 2015) e a causa mais prevalente de deficiência intelectual (MOURATO *et al.*, 2014). As pessoas com SD apresentam potencial de se desenvolver pela ampla neuroplasticidade que pode ser estimulada desde os primeiros meses de vida pela família, profissionais de saúde e educação (SILVA e KLEINHANS, 2006).

A *National Down Syndrome Society* (NDSS) informa que aproximadamente um em cada 700 bebês nos Estados Unidos nasce com SD, cerca de 6.000 por ano (NDSS, 2020). Não diferente, no Brasil, estima-se que a cada 700 nascimentos ocorre 1 caso de trissomia do 21, somando em torno de 300 mil pessoas com a síndrome, independente de etnia, gênero ou classe social (MALT *et al.*, 2013).

A Diretriz da Atenção à Pessoa com SD do Ministério da Saúde, atualizada em 2020 pela Sociedade Brasileira de Pediatria, recomenda que o cuidado a essa população seja norteador por políticas públicas e que sejam utilizados os pressupostos teóricos da clínica ampliada, da integralidade e do cuidado compartilhado. Traz como proposta para o cuidado condutas como a compreensão ampliada do processo saúde doença; a construção compartilhada pela equipe multiprofissional do diagnóstico situacional e do plano de cuidado individual; e a definição de metas terapêuticas e comprometimento dos profissionais, da família e do indivíduo com estas metas (BRASIL, 2012a; SBP, 2020).

O aumento da carga genética do cromossomo 21 adicional determina um conjunto de sinais e sintomas característicos destes pacientes, com repercussões físicas estigmatizadas e cognitivas influenciando no desenvolvimento dessas crianças desde os primeiros dias de vida. Embora tais alterações já sejam evidentes, em sua maioria, desde o nascimento, cada indivíduo é capaz de se destacar dentre as próprias pessoas que possuem a síndrome, bem como dentre a população que geneticamente não possui tal alteração, a depender das intercorrências clínicas ao longo da vida, da nutrição, da estimulação, da educação, do contexto familiar, social e do meio ambiente ao qual cada um será exposto e o quanto isso repercute de maneira global no crescimento e desenvolvimento da criança (BRASIL, 2012a; SBP, 2020).

Espera-se se um atraso global no desenvolvimento da criança com síndrome de Down, afetando os domínios motor, da linguagem, pessoal-social e cognitivo. Ademais, os recém-nascidos com a SD frequentemente apresentam várias complicações, incluindo defeitos cardíacos congênitos, manifestações gastrointestinais, perda auditiva, anormalidades hematológicas, distúrbios oftalmológicos, hipotireoidismo congênito e hipotonia (BRASIL, 2012a).

1.1 A tireoide e seu funcionamento

A tireoide é uma glândula localizada na região anterior do pescoço, composta por dois lobos e uma porção central denominada istmo, sendo uma das maiores glândulas do organismo humano com um peso aproximado de 15 a 25 gramas no adulto. Ela é responsável pela produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), que atuam em todos os sistemas do organismo, agindo com funções específicas em cada órgão (YEN, 2001).

A produção hormonal da tireoide atua em órgãos essenciais, como o coração, cérebro, fígado e rins. Os hormônios por ela produzidos se relacionam, também, com o crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. Atuam na regulação dos ciclos menstruais em mulheres, bem como na fertilidade. Interferem na regulação do peso, na memória, na concentração, no humor e no controle emocional. Portanto, a regulação promovida pelos hormônios tireoidianos é de fundamental importância para uma homeostase corporal e garante o equilíbrio e a harmonia do organismo (BARRA *et al.*, 2004).

A disfunção da tireoide pode levar ao aumento da produção hormonal – caracterizando o hipertireoidismo – ou, ao déficit destes, caracterizando o hipotireoidismo. Ambas as disfunções causam repercussões sistêmicas, em graus variados, a depender da quantidade de hormônio circulante. Em crianças, considerando os aspectos peculiares de crescimento e desenvolvimento pelos quais elas passam nos primeiros anos de vida, tais alterações hormonais podem ter consequências extremamente relevantes e que, se não corrigidas em tempo hábil, podem gerar sequelas irreversíveis (MAIA *et al.*, 2013).

Sabe-se que hormônios tiroideanos são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso central, principalmente na infância, pois afetam a migração e diferenciação neuronal, ativação do sistema nervoso simpático, síntese e secreção de neurotransmissores e mielinização (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

1.2 A SD e as disfunções da tireoide

As crianças com SD apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de disfunções dos hormônios tireoidianos, com prevalência relatada entre 8 a 49%, dependendo da definição da disfunção. Isso inclui todas as formas de doença da tireóide: hipotireoidismo congênito, hipotireoidismo subclínico adquirido, hipotireoidismo evidente adquirido e hipertireoidismo (PIERCE *et al.*, 2017). A diminuição da produção dos hormônios da tireoide e a dosagem sérica elevada de hormônio estimulante da tireoide (TSH) são os achados mais frequentes desde o período neonatal até a puberdade. Sendo também, na triagem neonatal, o hipotireoidismo congênito, mais frequente em bebês com a SD, quando comparado com a frequência esperada na população em geral (MACEDO, 2002). Acerca do hipotireoidismo, trata-se de um déficit na produção hormonal pela tireoide, sendo caracterizado como primário quando ocasionado por falência da própria glândula, o que pode ser detectado ao teste de triagem neonatal mas também em dosagem sérica posterior caso seja constatada a disgenesia da glândula, por exemplo, ou quadro de tireoidite autoimune, que se caracterizam como as principais causas de hipotireoidismo primário.

A tireoidite autoimune é uma associação frequente de doença autoimune encontrada nos que tem a SD e se manifesta como hipotireoidismo. Os sintomas e sinais clínicos do hipotireoidismo - principalmente se apresentarem-se de forma gradual - se tornam difíceis de serem identificados nos que tem a SD, já

que podem ser atribuídos à própria síndrome. Portanto, a utilização de parâmetros laboratoriais que avaliem a função tireoidiana é altamente recomendada no acompanhamento das crianças e adolescentes com a SD. Além disso, auto anticorpos produzidos contra a tireoide são encontrados entre 13% a 34% em quem tem a SD (RUBELLO *et al.* 1995; NISHIRA *et al.*, 2006).

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

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

Neste contexto, a Triagem Neonatal, popularmente conhecida como “Teste do Pezinho”, caracteriza-se por ser um programa de rastreamento populacional que visa identificação de doenças no recém-nascido (RN) a fim de garantir em tempo hábil a intervenção adequada. A avaliação dos distúrbios decorre da análise de amostra sanguínea do RN coletada em papel filtro específico, sendo o período ideal de coleta entre o 3º e 5º dias de vida. O teste irá avaliar seis principais doenças, dentre elas o hipotireoidismo congênito, visto sua relevância e potencial de gerar impactos negativos na vida da criança caso tenha seu diagnóstico tardio e manejo inadequado. (TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICA: MANUAL TÉCNICO, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Na prática clínica, é desafiador distinguir sinais e sintomas da SD e sinais relacionados ao hipotireoidismo manifesto, pois por vezes estes se sobrepõem com características semelhantes, tais como: dificuldades de alimentação, diminuição da atividade física e hipotonia. O hipotireoidismo não tratado pode,

portanto, agravar manifestações já associadas à SD durante a infância, como desenvolvimento psicomotor, crescimento somático e o próprio retardo intelectual (PURDY *et al.*, 2014).

Os estudos sobre crescimento físico em crianças com SD e disfunção tireoidiana são controversos; alguns autores referem menor crescimento em pacientes com hipotireoidismo compensado, enquanto outros não confirmam estes achados (MACEDO, 2002). Porém não encontramos na literatura nacional e internacional nenhum estudo avaliando a função motora nestas crianças e adolescentes que apresentam disfunções da tireoide.

Inúmeros estudos descrevem a importância do diagnóstico e intervenção precoce de uma equipe multidisciplinar em pessoas com a SD, com a finalidade de atuar nas prevenções, evitar complicações e deformidades que poderão se instalar em casos mais graves. Trata-se de possibilitar a aquisição da destreza na realização dos controles motores, principalmente em suas atividades diárias e orientar os pais sobre as possíveis necessidades e dificuldades de seus filhos.

1.3 O desenvolvimento motor das crianças e adolescentes com SD

No cenário de seguimento multidisciplinar e cuidado global da criança com SD, um aspecto fundamental no crescimento e desenvolvimento humano é o desenvolvimento motor, que se caracteriza por mudanças comportamentais em um processo natural, que se relaciona com a dificuldade apresentada na execução de uma tarefa, com fatores inerentes ao indivíduo e fatores extrínsecos, como o grau de estimulação a que a criança é exposta e o ambiente em que ela está inserida.

Neste contexto, para as crianças com SD, o desenvolvimento motor ocorre de modo mais particular e associado às próprias características da síndrome, como a hipotonia e o déficit intelectual consistindo em fatores que influenciam na maior ou menor aquisição das habilidades motoras.

Na literatura, para a avaliação do desenvolvimento motor, foram estabelecidas escalas como ferramentas para mensuração dos ganhos, sendo a maioria escalas internacionais como a PEDI (*Pediatric Evaluation Disability Inventory*), a AIMS (*Alberta Infant Motor Scale*), a GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*) e a GMFM (*Gross Motor Function Scale*), sendo esta

última inicialmente validada para avaliação de paciente pediátricos com encefalopatia crônica não progressiva, tendo as versões com 66 ou 88 itens. A GMFM-88, ferramenta desenvolvida por grupo de pesquisadores do Canadá, é um instrumento padronizado que mensura a mudança na função motora grossa ao longo do tempo sobre o aspecto quantitativo estático e dinâmico (OZU, GALVÃO, 2007). Esta escala foi validada para medir mudanças na função motora ao longo do tempo em crianças com SD, desde os 5 meses até os 16 anos de idade (RUSSELL *et al.*, 1998), com seu uso validado no Brasil, tendo seu manual traduzido para o português.

A utilização da escala visando medir objetivamente a função motora grossa oferece maior suporte na definição de metas terapêuticas, além de registrar as mudanças ao longo do tempo, informar os cuidadores do progresso através do processo de reabilitação e permitir o desenvolvimento de estudos de investigação científica no campo (RUSSELL *et al.*, 2002).

A escala é um instrumento de confiança, válido e de sensibilidade para avaliar a função motora de crianças com SD, entre outras situações ou patologias que possam vir a ter alterações no desenvolvimento motor do indivíduo, no que se refere ao quanto uma criança pratica suas atividades, e não como uma criança realiza bem ou mal uma atividade. E considerando o desenvolvimento motor um dos setores mais particulares da infância, tem-se a relevância do acompanhamento acurado do mesmo, especialmente nos pacientes com SD que consistem em população sabidamente mais predisposta a atrasos neste domínio.

1.4 Justificativa do estudo

Diante da alta frequência de disfunções tireoidianas, principalmente do hipotireoidismo primário entre as crianças e adolescentes com a SD e, dos poucos estudos sobre o impacto destas alterações sobre a função motora das destas, este estudo se justifica.

Considerando também, que são ainda em menor números os estudos sobre quais são os fatores que podem interferir positivamente sobre a evolução da função motora entre os que tem a SD, tais como o momento do diagnóstico da disfunção tireoidiana e da terapêutica adequada, a idade de início da estimulação

motora destes lactentes e crianças, além de outras comorbidades existentes que também podem interferir no seu desenvolvimento.

Diante do exposto o presente trabalho foi realizado, objetivando avaliar a função motora grossa das crianças com a SD e a sua relação com as disfunções hormonais da tireoide.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Poucas foram as crianças com atraso motor, dentre as avaliadas neste estudo, o que acreditamos estar associado à qualidade adequada da assistência e cuidado destes pacientes.

O estímulo oportuno com profissional capacitado ocorreu, em sua maioria antes do término do primeiro ano de vida, oportunizando a melhor fase para a estimulação promover benefícios no desenvolvimento infantil.

Com o avançar da idade e mantendo-se em estimulação motora adequada houve melhoria na função motora das crianças e dos adolescentes, significando que o estímulo é fundamental para o adequado desenvolvimento nos que tem a SD.

Consideramos que o estudo demonstrou então uma assistência adequada à saúde destas crianças atendidas no Ambulatório de Pediatria Genética do HC-FMB, o que nos reforça a importância da necessidade do seguimento multidisciplinar para os que têm a SD e, deste serviço para estas crianças.

Merece especial atenção a função tireoidiana das crianças e adolescentes que tem a SD, devido aos seus impactos na vida destes indivíduos, e em seu desempenho motor, visto ser este um setor primordial do desenvolvimento humano e que repercutirá futuramente na qualidade de vida destes pacientes e seus familiares e na convivência na comunidade.

Como produto deste mestrado profissional, iremos padronizar nos atendimentos ambulatoriais um protocolo de avaliação considerando os pontos importantes a sempre serem avaliados durante a consulta das crianças e adolescentes com a SD, incluindo avaliação da função tireoidiana, estimulação motora e avaliação do seu desempenho de forma sistemática, incluindo avaliação da função motora grossa pela escala GMFM-88 para toda criança com SD a partir de 5 meses de idade.

Um E-book destinado aos profissionais de saúde da Atenção Primária visando difundir estas informações obtidas neste estudo, foi elaborado e será publicado.

7. REFERÊNCIAS

1. AlAaraj N, Soliman AT, Itani M, Khalil A, De Sanctis V. **Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study.** 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31544805>>. Acesso em: 01 fev 2020.
2. Balkan M, Akbas H, Isi H, Oral D, Turkyilmaz A, Kalkanli S, *et al.* **Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey.** Genet Mol Res. 2010;9(2):1094-103.
3. Barra GB, Velasco LFR, Pessanha RP, Campos AM, Moura FN, Dias SMG, *et al.* **Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoideano.** Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48(1), 25-39.
4. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/12. **Trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a resolução 196.** [Internet]. Diário Oficial da União. 12 dez. 2012b (acesso 13 jun. 2013). Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> 2.
5. Brasil. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção à saúde da pessoa com Síndrome de Down.** Brasília, 2012a. 60 p.
6. Cebeci, Ayşe Nurcan; Güven, Ayla; YđLDđZ, Metin. **Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome.** 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748065>>. Acesso em: 01 fev. 2020.
7. Fisher LD. **Biostatistics - A Methodology for the Health Sciences.** Wiley-interscience, New York, 1993, 991p.
8. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R. **Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome.** J Pediatr 1984; 104:545-549.

9. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. **Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades.** Arch Dis Child 2005; 90:574-578.
10. Henn CG. **O envolvimento paterno e a experiência da paternidade no contexto da síndrome de Down.** Tese não publicada, 2007. Acesso em 20 de março de 2016. Arquivo disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/11248/0008io840.pdf?sequence=1>>.
11. Jimenez-Lopez V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. **Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome.** Invest Clin 2001; 42:123-130.
12. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. **Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity.** Arch Dis Child 1998; 79:242-245.
13. Lejeune J. **Biochemical investigations and trisomy 21 (author's transl).** Ann Genet. 1979;22(2):67-75.
14. Macedo DS. **Disfunções tireoidianas e crescimento físico na Síndrome de Down.** 2002. 128 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2002. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/96120>>.
15. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, *et al.* **Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.** Arq Bras Endocrinol Metab 2013; 57-3.
16. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, *et al.* **Health and disease in adults with Down syndrome.** Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(3):290-4.
17. Mourato FA, Villachan LR, Mattos SS. **Prevalence and profile of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service.** Rev Paul Pediatr. 2014;32(2):159-63.
18. Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K *et al.* **Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and**

- anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome.** J Clin Biochem Nutr. 2017 Sep; 61(2): 146–152.
19. Nisihara RM, Utiyama SRR, Fiedler PT, Oliveira NP, Kotze LMS, Messias-Reason I. **Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil.** J Bras Patolog Med Labor. 2006; 42(5): 339-343.
 20. Oliveira A, Longui C, Calliari L, Ferone E, Kawaguti F, Monte O. **Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome.** J Pediatr. 2002;78 (4:295–300).
 21. OZU, Márcia Harumi Uema; GALVÃO, Maria Cristina dos Santos In: BORGES, Denise et al. **Fisioterapia e aspectos clínicos e práticos da reabilitação.** São Paulo: Ed. Artes Médicas Ltda, 2007.
 22. Patterson D, Costa AC. **Down syndrome and genetics - a case of linked histories.** Nat Rev Genet. 2005;6(2):137-47.
 23. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. **Send to Horm Res Paediatr. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome.** Horm Res Paediatr. 2017;87(3):170-178.
 24. Predieri B, Garavelli L, Boretti A et al. **Ten-years longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome.** Horm Res Paediatr 2011; 76(Suppl 2):47.
 25. Pueschel SM, Pezzullo JC. **Thyroid dysfunction in Down syndrome.** Am J Dis Child 1985; 139:636-639.
 26. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. **Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome.** J Perinatol. 2014; 34(12): 936–940.
 27. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, Baccichetti C, Piccolo M, Betterle C, Busnardo B. **Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations.** J Endocrinol Invest 1995; 18:35-40.
 28. Russell D, Palisano R, Walter S, Rosenbaum P, Gemus M, Gowland C, et al. **Evaluating motor function in children with Down syndrome:**

- validity of the GMFM.** Dev Med Child Neurol. 1998;40(10):693-701.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb12330.x>.
29. Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane M. **Gross motor function measure (GMFM - 66 and GMFM - 88):** user's manual. London: Mac Keith Press; 2002.
30. Russell DJ. **Medida de Função Motora Grossa: [GMFM-66 & GMFM-88].** Segunda Edição. São Paulo: Memmon, 2015. 256 p.
31. Sharav T, Collins RM Jr, Baab PJ. **Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin.** Am J Dis Child 1998; 142:1302-1306.
32. Silva MFMS, Kleinhaus ACS. **Cognitive processes and brain plasticity in Down syndrome.** Rev Bras Educ Espec. 2006;2(1):123-18.
33. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down.** São Paulo: Departamento Científico de Genética; 2020. 24 p.
34. Stopa SR, Malta DC, Monteiro CN, Szwarcwald CL, Goldbaum M, Cesar, CÇG. **Acesso e uso de serviços de saúde pela população brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013.** *Revista de Saúde Pública*, 51(Suppl. 1), 3s. Epub June 01, 2017.
35. Thillainathan S, Sirisena ND, Kariyawasam WJC, Jayasekara RW, Dissanayake VHW. **Cytogenetic analysis of chromosomal abnormalities in Sri Lankan children.** World J Pediatr. 2015;11(4):374-9.
36. Yen PM. **Physiological and molecular basis of thyroid hormone action.** Physiol Rev 2001; 81:1097-142.