

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com
Síndrome de Down**

Isabela Cristina Borges Rossi

**UBERLÂNDIA - MG
2021**

Isabela Cristina Borges Rossi

**Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com
Síndrome de Down**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde
Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristiane
Gomes

UBERLÂNDIA - MG

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R831d
2021 Rossi, Isabela Cristina Borges, 1991-
Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com Síndrome de Down [recurso eletrônico] / Isabela Cristina Borges Rossi. - 2021.

Orientadora: Débora Cristiane Gomes.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.5543>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Gomes, Débora Cristiane, 1967-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU:61

Glória Aparecida
Bibliotecária - CRB-6/2047

FOLHA DE APROVAÇÃO

21/06/2021

SEI/UFU - 2809465 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional Nº 003/PCCSA				
Data:	21.06.2021	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	11:00h
Matrícula do Discente:	11912PSC007				
Nome do Discente:	Isabela Cristina Borges Rossi				
Título do Trabalho:	Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com Síndrome de Down				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Promoção da Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia Clínica das afecções do Neonato				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Google Meet, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Magda Regina Silva Moura (IMEPAC), Maria Bernadete Jeha Araújo (UFU) e Débora Cristiane Gomes (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Débora Cristiane Gomes, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Débora Cristiane Gomes, Médico(a)**, em 21/06/2021, às

21/06/2021

SEI/UFU - 2809465 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **MAGDA REGINA SILVA MOURA, Usuário Externo**, em 21/06/2021, às 10:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Bernadete Jeha Araújo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 21/06/2021, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2809465** e o código CRC **FFCADB87**.

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Bruno, parceiro de vida,
estudos e sonhos, capaz de ver paisagens
e aventura em todas as trilhas da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder saúde para trilhar os caminhos de crescimento profissional e pessoal e, por estar ao meu lado, diariamente, iluminando a minha vida.

À minha orientadora, Dra. Débora Cristiane, profissional brilhante, essencial na minha formação durante a residência médica e posteriormente. Um exemplo de profissional, o qual eu me espelho no dia a dia do trabalho. Obrigada por acreditar no meu trabalho!

À minha mãe, mulher de escrita linda e encantadora, ao meu pai, Fausto, homem das palavras mais sábias e ao meu irmão, Hugo, exemplo de integridade e sensatez: obrigada pelo amor incondicional. Obrigada por todos os sábados em que vocês me trouxeram para Uberlândia para acompanhar a minha mãe nas disciplinas do Mestrado dela.

A meu esposo, Bruno, pelos incontáveis momentos de carinho, amor e respeito pelas minhas escolhas, recebendo-as e aceitando-as com muita paciência.

Aos médicos pediatras, Dra. Lauren Olívia e Dr. Luiz Roberto, pela convivência agradável e pelos conhecimentos transmitidos em relação ao olhar das particularidades de cada indivíduo e família.

Ao médico endocrinologista Dr. Ricardo Rodrigues, por todos os ensinamentos, respeito e parceria neste trabalho e na minha formação profissional.

Aos protagonistas desse trabalho, os pacientes com Síndrome de Down, pela afetuosidade e por nos ensinar tanto sobre a capacidade de superar desafios.

RESUMO

Introdução: Crianças com Síndrome de Down (SD) apresentam risco aumentado de múltiplos problemas de saúde, incluindo disfunções tireoidianas (DT). Mesmo com a evolução das técnicas diagnósticas e da abordagem clínica, o desenho do rastreamento e do manejo das disfunções tireoidianas em pacientes com SD ainda apresenta desafios. Ampliar o conhecimento das particularidades desses indivíduos pode levar a um delineamento mais adequado de estratégias de rastreamento, diagnóstico e tratamento, melhorando o atendimento à saúde. **Objetivo:** Verificar o perfil epidemiológico das disfunções tireoidianas, alterações laboratoriais e suas associações com variáveis demográficas e clínicas em pacientes com Síndrome de Down. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, realizado em um hospital público universitário. Foram incluídos 177 pacientes de 0 a 25 anos de idade com SD. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, presença e classificação de DT, tratamento e associação com autoimunidade antitireoidiana e extratireoidiana, genótipo, cardiopatia, dados antropométricos e história familiar de tireoidopatia. **Resultados:** A prevalência de DT foi de 88,7% e grande parte das alterações foi diagnosticada nos primeiros 6 meses de vida (48%). Em pacientes com menos de 3 anos, DT predominou no sexo masculino. Não houve associação entre DT e as variáveis avaliadas, exceto genótipo. A disfunção mais prevalente foi o hipotireoidismo subclínico com hormônio tireoestimulante (TSH) entre 4,2-10 μ IU / mL, encontrado em 120 dos 157 pacientes com DT. Destes, 54 permaneceram em observação clínica e 83,3% normalizaram os exames. **Conclusões:** Em pacientes com SD, existe uma alta prevalência de DT. Elevações leves e isoladas de TSH predominam e possivelmente representam hipertireotropinemia transitória. Devido ao grande percentual de pacientes diagnosticados antes dos 6 meses de vida, parece ser necessária a adoção de rastreamento entre 1 e 6 meses. A interpretação cuidadosa da função tireoidiana, principalmente nos primeiros anos de vida, e a adoção de protocolos de rastreamento e tratamento podem facilitar o manejo e contribuir para o prognóstico dos pacientes com SD.

Palavras-chave: Síndrome de Down; distúrbios da tireoide; hipotireoidismo; autoimunidade.

ABSTRACT

Introduction: Children with Down Syndrome (DS) are at increased risk for multiple health problems, including thyroid dysfunction (TD). Even with the evolution of diagnostic techniques and clinical approach, the design of screening and management of thyroid dysfunction in patients with DS still presents challenges. Expanding the knowledge of the particularities of these individuals can lead to a more adequate design of screening, diagnosis and treatment strategies, improving health care.

Objective: To verify the epidemiological profile of thyroid dysfunction, laboratory alterations and their associations with demographic and clinical variables in patients with Down Syndrome. **Method:** Observational, retrospective study, carried out in a public university hospital. 177 patients from 0 to 25 years of age with DS were included.

The variables analyzed were: age, gender, presence and classification of TD, treatment and association with antithyroid and extrathyroidal autoimmunity, genotype, heart disease, anthropometric data and family history of thyroid disease. **Results:** The prevalence of TD was 88.7% and most of the alterations were diagnosed in the first 6 months of life (48%). In patients younger than 3 years, TD predominated in males. There was no association between TD and the variables evaluated, except genotype. The most prevalent dysfunction was subclinical hypothyroidism with thyroid-stimulating hormone (TSH) between 4.2-10 μ IU / mL, found in 120 of 157 patients with TD. Of these, 54 remained under clinical observation and 83.3% normalized the exams.

Conclusions: In patients with DS, there is a high prevalence of TD. Mild and isolated elevations of TSH predominate and possibly represent transient hyperthyrotropinemia. Due to the large percentage of patients diagnosed before 6 months of life, it seems to be necessary to adopt screening between 1 and 6 months of life. Careful interpretation of thyroid function especially in the first years of life and adoption of screening and treatment protocols can facilitate management and contribute to the prognosis of patients with DS.

Keywords: Down syndrome; thyroid disorders; hypothyroidism; autoimmunity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pacientes com SD avaliados e classificações de acordo com a função tireoidiana	54
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Gênero, genótipo, comorbidades dos pacientes com SD avaliados	55
Tabela 2: Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de disfunção tireoidiana, idade e perfil hormonal ao diagnóstico	56
Tabela 3: Avaliação laboratorial e evolução clínica dos pacientes com hipotireoidismo subclínico (TSH 4,2-10 μ IU / mL)	57
Suplemento Tabela 1: Distribuição por idade, sexo e presença de autoimunidade tireoidiana em pacientes com hipotireoidismo e Síndrome de Down	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP- Academia Americana de Pediatria
Anti-TG- anticorpo anti-tireoglobulina
Anti-TPO- anticorpo anti-tireoperoxidase
ATP- adenosina trifosfato
cAMP- monofosfato cíclico de adenosina
CD4- *cluster* de diferenciação 4
CD8- *cluster* de diferenciação 8
CNaI- cotransportador sódio-iodeto
CTLA-4- antígeno citotóxico de linfócito T4
DAT- doença autoimune de tireoide
DG- doença de Graves
DM1- diabetes mellitus tipo 1
DNA- ácido desoxirribonucleico
DT- distúrbios da tireoide
GH- hormônio do crescimento
HC- hipotireoidismo congênito
HLA- antígenos leucocitários humanos
IC- intervalo de confiança
IMC- índice de massa corporal
NICE- National Institute for Clinical Excellence
QI- quociente de inteligência
SD- síndrome de Down
SNC- sistema nervoso central
TBG- globulina ligadora de tiroxina
TG- tireoglobulina
TH- tireoidite de Hashimoto
TPO- tireoperoxidase
TRAb- anticorpo contra o receptor de TSH
TR- receptor do hormônio da tireoide
TRH- hormônio liberador de tireotrofina
TSH- hormônio tireoestimulante
T3- triiodotironina

T4- tetraiodotironina

T4L- tetraiodotironina livre

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1.Regulação da Função da Tireoide	18
2.2.Hormônios Tireoidianos e suas Ações.....	18
2.3.Distúrbios da tireoide em crianças e adolescentes	19
2.3.1. Hipotireoidismo congênito	20
2.3.2. Hipotireoidismo subclínico.....	22
2.3.3. Hipotireoidismo na doença de Hashimoto.....	23
2.3.4. Hipertireoidismo	24
2.4.Síndrome de Down	25
2.4.1. Diagnóstico da síndrome.....	26
2.4.2. Cuidados com saúde da pessoa com SD	27
2.5.Disfunções da função tireoidiana na SD	29
2.5.1. Hipotireoidismo congênito	29
2.5.2. Hipotireoidismo subclínico.....	30
2.5.3. Hipotireoidismo autoimune.....	31
2.5.4. Hipertireoidismo autoimune.....	32
2.6.A verificação de autoanticorpos tireoidianos na SD.....	33
2.7.Controvérsias no uso da levotiroxina na SD	34
3. OBJETIVOS	37
3.1.Objetivo Principal	37
3.2.Objetivos Específicos.....	37
4. CÓPIA DO ARTIGO	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	68
ANEXO 1. Sinais cardinais de Hall	68
ANEXO 2. Modelo de registro de dados dos pacientes com SD	69
ANEXO 3. Termo de consentimento livre e esclarecido	70
ANEXO 4. Parecer consubstanciado do CEP	72

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é o distúrbio cromossômico mais comum em nascidos vivos. Estima-se que ocorra em aproximadamente um a cada 600 nascimentos (GRABER et al., 2012).

Crianças com SD têm um risco aumentado para múltiplos problemas de saúde incluindo atraso no desenvolvimento, anomalias cardíacas, pulmonares, gastrointestinais e doenças autoimunes (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2013).

A expectativa de vida das crianças com SD aumentou consideravelmente a partir da segunda metade do século XX devido aos progressos na área da saúde principalmente da cirurgia cardíaca. O aumento da longevidade e do conhecimento das particularidades dos pacientes levou à elaboração de diferentes programas educacionais e documentos que norteiam os cuidados em saúde destes indivíduos, permitindo diagnósticos precoces e terapêuticas mais adequadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

No Brasil, um grupo de especialistas vinculados ao Ministério da Saúde elaborou as Diretrizes de Atenção à Saúde da Pessoa com Síndrome de Down, material que oferece orientações às equipes multiprofissionais nos diferentes pontos de atenção da rede de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Alterações da função da tireoide podem estar presentes desde o nascimento caracterizando o quadro de hipotireoidismo congênito (HC) ou iniciar em uma fase mais tardia, como nos quadros de doença autoimune de tireoide (DAT) que incluem a doença de Graves e a tireoidite linfocítica crônica (Hashimoto). Os estudos apontam valores diferentes em relação à prevalência de disfunção tireoidiana, principalmente em relação ao hipotireoidismo, chegando a variações entre 13 e 34% entre os pacientes com SD (GRABER et al., 2012).

Os pacientes com SD podem apresentar obstipação intestinal, xerose cutânea, fadiga e ganho de peso, independente das alterações dos hormônios produzidos pela tireoide e por isso a avaliação clínica destes pacientes se torna desafiadora. Levando esse fato em consideração, a triagem rotineira é imprescindível (O'GRADY; CODY, 2011; CLARET et al., 2013).

Os programas nacionais de triagem diferem em estratégia de país para país e, o momento ideal e o método para o rastreamento de doenças da tireoide em crianças com SD permanece controverso (SIMPSON; RAPAPORT, 2010; ERLICHMAN et al., 2016).

Segundo as diretrizes brasileiras, a função tireoidiana (TSH e T4L) deve ser avaliada ao nascimento, aos seis meses, aos doze meses e após, anualmente. A avaliação rotineira dos anticorpos antitireoidianos não está preconizada (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2013).

A Academia Americana de Pediatria (AAP) também recomenda a triagem anual de doenças da tireoide em indivíduos com SD com mais de um ano de idade (CARROLL et al., 2008).

Como todas as outras doenças crônicas que afetam a faixa etária pediátrica, as alterações dos hormônios tireoidianos podem causar um impacto na vida dos pacientes e de suas famílias, gerando sintomas que provocam complicações sistêmicas, incluindo descompensação cardíaca (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2013).

Quanto mais precoce o diagnóstico é feito e o tratamento iniciado, melhores são os resultados a longo prazo, principalmente no que concerne ao desenvolvimento da criança (AMORIM, 2002; LOBE et al., 2013; ZWAVELING-SOONAWALA et al., 2017).

A abordagem clínica, as técnicas diagnósticas e o manejo das disfunções da tireoide na SD ainda apresentam algumas limitações e dificuldades que interferem diretamente nos resultados terapêuticos. Dentre as limitações ressalta-se o pequeno número de estudos relacionados à prevalência dos quadros de disfunção tireoidiana nestes pacientes (NISIHARA et al., 2006; CAMPOS; CASADO, 2015).

No Brasil, foi realizado um estudo observacional descritivo em um centro de referência da Bahia, delineando o perfil clínico-demográfico de 87 pacientes com SD.

A avaliação tireoidiana foi realizada ao nascer e de seis em seis meses, e mostrou hipotireoidismo em 6% dos casos, sendo apenas dois casos de hipotireoidismo congênito, e o restante diagnosticado através da triagem rotineira (AMORIM, 2002).

Ao revisar dados do estado de Minas Gerais, um estudo descritivo realizado em Belo Horizonte analisou a prevalência de hipertirotropinemia em 169 crianças com SD e sua possível etiologia, observou-se prevalência de disfunção tireoidiana em 39,6% dos casos, sendo a mais comum o aumento transitório dos níveis de TSH sem repercussões patológicas evidentes. Não foi possível estabelecer uma etiologia clara para essas alterações (DIAS et al., 2005).

Estudos como esses reafirmam a importância do acompanhamento contínuo da função tireoidiana nos pacientes com SD e a necessidade de conhecer as particularidades desses indivíduos para que possamos delinear com maior fundamentação as estratégias de triagem, diagnóstico e tratamento.

Adicionalmente, apesar da maioria dos protocolos de triagem para doenças tireoidianas em pacientes com SD incluírem somente a avaliação da função tireoidiana, a avaliação de anticorpos antitireoidianos tem sido realizada, em alguns serviços, inclusive no Hospital de Clínicas de Uberlândia, porém as vantagens desta conduta não são completamente reconhecidas. A análise dos pacientes avaliados quanto à presença de anticorpos antitireoidianos, poderá contribuir para confirmar ou refutar esta prática rotineira nos pacientes com SD.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Regulação da Função da Tireoide

A produção dos hormônios tireoidianos é regulada pelo hormônio tireoestimulante (TSH), liberado pela glândula pituitária anterior. A liberação do TSH, por sua vez, é regulada através do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido pelos neurônios mediais do núcleo paraventricular do hipotálamo e liberado na circulação portal, alcançando a glândula pituitária.

Após a produção e liberação de TSH pela glândula pituitária ocorrerá a ativação do receptor de TSH nas células foliculares da tireoide. A ativação desse receptor estimula a adenilato ciclase, causando o acúmulo de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), seguido pela captação de iodeto, a síntese de iodotirosina, a síntese de tireoglobulina e a liberação de tetraiodotironina (T4) e triiodotironina (T3).

Além da ação fisiológica do TSH no seu receptor, a função da tireoide pode ser alterada por anticorpos que atuam nesses receptores, provocando estímulo (nas situações de hipertireoidismo) ou bloqueio deles (nas situações de hipotireoidismo) (RIVKEES, 2014).

2.2. Hormônios Tireoidianos e suas Ações

O T4 é a principal molécula liberada pelas células foliculares da glândula tireoide. Ele circula no sangue na forma livre e ligado às seguintes proteínas: globulina ligadora de tiroxina (TBG), transtirretina e albumina. Os níveis de TBG são maiores em crianças do que em adultos, e declinam ao longo da adolescência até alcançarem níveis de adulto. Essas proteínas também podem estar mais elevadas durante doenças de caráter agudo ou em situações de exposição aos estrogênios. Já a forma livre deste hormônio representa apenas 0,03% do valor da concentração total. Periféricamente, o T4 sofrerá desiodação sendo convertido em T3. A monodesiodação do anel externo dessa molécula pela enzima desiodinase tipo II produz a forma metabolicamente ativa, o T3. A maior parte do T3 circulante, cerca de 90%, é derivada dessa conversão periférica (RIVKEES, 2014).

O T3 é o hormônio central da fisiologia tireoidiana, que se liga ao receptor do hormônio da tireoide (TR). Após a ligação ao seu receptor, a transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA) é regulada em diversos tecidos (RIVKEES, 2014).

Os efeitos biológicos dos hormônios tireoidianos ocorrem através da sua interação com esses receptores nucleares, o que determina a ativação ou inibição de seus genes-alvo e o controle da síntese de proteínas específicas. Essa ação genômica do T3 permite transcrição do gene do hormônio do crescimento (GH), dos genes da miosina, responsáveis pelo aumento da velocidade de contração do músculo cardíaco e esquelético e ainda de genes responsáveis pela proliferação neuronal, mielinização, sinaptogênese e vascularização do sistema nervoso central (SNC). Destacam-se também efeitos sobre a expressão de genes que codificam as enzimas relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, lipídios, proteínas e no controle da temperatura corporal (NUNES, 2003).

Além da sua atuação em receptores nucleares, há relatos de ações do T3 não genômicas, como alterações no citoesqueleto de actina em células gliais, alterações no transporte de solutos pela membrana plasmática (sódio, glicose, aminoácidos) e na atividade de algumas ATPases dos cardiomiócitos (NUNES, 2003).

2.3. Distúrbios da tireoide em crianças e adolescentes

Na faixa etária pediátrica, os distúrbios da tireoide (DT) podem abranger anormalidades bioquímicas isoladas ou sintomas clínicos evidentes. A ocorrência de hipotireoidismo é vista mais comumente do que o hipertireoidismo. Os nódulos ocorrem com frequência ainda menor que os distúrbios funcionais, e podem indicar a presença de câncer de tireoide. Outras alterações que podem ainda interferir na função dos hormônios tireoidianos incluem: anormalidades da proteína ligadora (deficiência/ excesso de TBG), mutações nos receptores de TSH, tireoidites infecciosas e estado carencial de iodo (RIVKEES, 2014).

Os distúrbios funcionais devem ser avaliados prontamente, pois podem levar a consequências fisiológicas significativas do desenvolvimento/ crescimento das crianças e dos adolescentes. Dentre esses distúrbios, destacamos abaixo os mais frequentemente vistos na faixa etária pediátrica.

2.3.1. Hipotireoidismo congênito

O hipotireoidismo congênito (HC) é considerado a principal causa de retardo mental passível de prevenção e é a doença endocrinológica mais frequente de recém-nascidos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

Acomete mais meninas (proporção 2:1), hispânicos, pacientes com SD e a etnia branca (SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016). A sua incidência varia de acordo com a região, o que é decorrente também das diferenças no estado nutricional do iodo apresentado por cada população. Nos Estados Unidos incide em um a cada 2000 a 4000 nascidos vivos, na Europa em cada um a cada 3000 neonatos e no Brasil estima-se um caso para cada 2.595 a 4.795 nascidos vivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; BULAK, 2020).

Estima-se que mais de 95% dos casos de HC tenham origem na própria glândula (etiologia primária). A maioria ocorre de forma esporádica, porém cerca de 2% das disgenesias são familiares e os defeitos da organização do iodo podem ser decorrentes de mutações autossômicas recessivas (SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

Os genes estudados que se associam ao HC formam três grupos: responsáveis pela disormonogênese, responsáveis pelas disgenesias e alterações do transportador de iodotironina (*MCT8*) (MENEZES FILHO et al., 2011; SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

Entre aqueles que causam disormonogênese, destacam-se os genes da tireoperoxidase (TPO), tireoglobulina (TG), cotransportador de sódio-iodeto (CNI), *DUOX1* e *DUOX2* (codificadores das enzimas NADPH oxidases) (SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

As disgenesias correspondem a 85% dos casos de HC e decorrem de defeitos na formação da tireoide ocasionando uma das seguintes situações: agenesia, ectopia ou hipoplasia tireoidiana (SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

Quanto ao grupo de genes associados às disgenesias tireoidianas há a subdivisão entre as formas de HC sindrômico ou não sindrômico. O principal gene associado à disgenesia tireoidiana com HC não sindrômico é o do receptor de TSH. Por último, as mutações nos genes *NKX2.1*, *TTF2*, *PAX8* e *GNAS1* são relacionadas

à disgenesia tireoidiana com HC sindrômico (MENEZES FILHO et al., 2011; SZINNAI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

No recém-nascido com HC podem ser verificados icterícia prolongada, macroglossia, hérnia umbilical, sucção débil, hipoatividade ou letargia, choro rouco, fontanelas amplas, hipotonia, reflexos lentificados, obstipação intestinal, pele seca e prejuízo no crescimento. As causas genéticas podem ainda ser acompanhadas por distúrbios neurológicos, do movimento e presença de outras anomalias congênitas, como fissura palatina e malformações de trato urinário (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; DURVAL DAMIANI, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

É importante ressaltar que uma minoria dos bebês apresenta sinais bem evidentes da doença nos primeiros dias e, por isso, o diagnóstico clínico torna-se difícil de ser realizado. Menos do que 5% dos pacientes são diagnosticadas através da presença de sintomatologia no período neonatal, pois o quadro clínico desenvolve-se lentamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Apesar dos benefícios dos testes de triagem neonatal, apenas 30% dos recém-nascidos do mundo são submetidos a estes exames. Desde 2001, o Brasil conta com o Programa Nacional de Triagem Neonatal, permitindo que em mais de 90% dos recém-nascidos seja verificado precocemente a alteração da função tireoidiana, facilitando o início da reposição com levotiroxina nas primeiras semanas de vida (idealmente nas duas primeiras semanas) (FORD; LAFRANCHI, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E TEMÁTICA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; VAN TROTSENBURG et al., 2021).

O início precoce da levotiroxina em doses otimizadas, garante um rápido aumento dos níveis hormonais, levando ao eutireoidismo clínico e laboratorial, já tendo sido demonstrada a existência de correlação entre efetividade do tratamento e o momento em que ele foi iniciado (KLEIN; MELTZER; KENNY, 1972).

Um estudo que comparou o quociente de inteligência (Q.I.) dos pacientes tratados antes de três meses de vida e aqueles tratados após esta idade mostrou maiores pontuações naqueles que iniciaram precocemente a reposição hormonal, com a média de Q.I. igual a 89, caindo para 71 e 54 quando iniciado tratamento entre três e seis meses e após seis meses, respectivamente (KLEIN; MELTZER; KENNY, 1972; BULAK, 2020).

Os pacientes com HC tratados com doses iniciais mais altas de levotiroxina (maiores ou iguais a 10 mcg/kg/dia) apresentam também melhores prognósticos na parte motora, como demonstrado por estudo da Nova Zelândia, que comparou crianças com HC com seus irmãos. O impacto negativo na função motora associado ao maior tempo para se alcançar níveis adequados de tetraiodotironina livre (T4L), justificou a necessidade de tratamento precoce e correção rápida dos níveis hormonais (ALBERT et al., 2013; VAN TROTSENBURG et al., 2021).

2.3.2. Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico refere-se à situação em que as concentrações de T4 e T3 são normais, mas os valores de TSH são elevados (RIVKEES, 2014).

Há muitas questões ainda para serem respondidas em relação ao hipotireoidismo subclínico, entre elas, a sua incidência, causa, evolução natural, necessidade de tratamento e benefícios da instituição da terapêutica medicamentosa. Um discreto aumento do TSH em crianças pode estar presente na doença autoimune de tireoide, mas também em outras situações clínicas, como: ingesta insuficiente de iodo, em vigência de infecções intercorrentes e no hipotireoidismo de origem central, no qual o TSH encontra-se inapropriadamente normal ou pouco elevado (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, 2019).

O NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), serviço nacional de saúde do Reino Unido, ressalta em seu último protocolo de manejo das doenças tireoidianas que é importante ter cautela e fazer um diagnóstico etiológico adequado antes de iniciar a reposição com levotiroxina, pois não há urgência nestes casos de hipotireoidismo subclínico. O tratamento deve ser considerado em crianças entre 28 dias e dois anos se TSH maior que 10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ e em crianças acima de 2 anos de idade nas seguintes situações: TSH maior que 20 $\mu\text{UI}/\text{mL}$; TSH entre 10 e 20 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ em duas ocasiões com três meses de intervalo; TSH entre 5 e 10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ em duas ocasiões com três meses de intervalo associado a disgenesia tireoidiana ou sinais/sintomas de tireoidopatia. Caso seja optado por conduta expectante e nova coleta de exames após um intervalo de tempo, o protocolo reforça a recomendação de que em crianças muito jovens, seria mais adequado realizar a segunda coleta em intervalo menor que três meses, para verificar se há persistência de hipotireoidismo subclínico (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, 2019).

Estudos em crianças não-sindrômicas com elevações de TSH leves (5-10 μ IU/mL) revelam que apenas uma pequena fração irá progredir para elevações de TSH maior que 10 μ IU/mL (ERGIN et al., 2018; ÁLVAREZ CASAÑO; LÓPEZ SIGUERO, 2019). Os dados também mostram que o tratamento com levotiroxina quando o TSH está entre 5 e 10 μ IU/mL não apresenta benefícios somáticos significativos (CAPALBO et al., 2020).

Há também evidências de que elevações discretas do TSH no período neonatal não interferem negativamente nas habilidades cognitivas e psicomotoras (TRUMPPFF et al., 2015; TRUMPPFF et al., 2016; VAN TROTSENBURG et al., 2021).

Já em crianças com SD o tratamento do hipotireoidismo subclínico leve gera ainda mais dúvidas quanto às possibilidades de melhora motora, do crescimento e da parte cognitiva. Essas questões serão abordadas em item abaixo (item 2.7).

2.3.3. Hipotireoidismo na doença de Hashimoto

A diminuição primária da produção dos hormônios tireoidianos e consequente elevação do TSH tem como causa mais comum a tireoidite autoimune crônica e representa a causa mais comum de hipotireoidismo nas crianças. Sua incidência em crianças e adolescentes tem sido estimada em 0,1 a 1%, acomete mais o sexo feminino, principalmente a partir da adolescência e apresenta forte histórico familiar (RALLISON et al., 1975; HUNTER et al., 2000; DURVAL DAMIANI, 2016). Os sinais de hipotireoidismo podem ser discretos, porém algumas crianças podem apresentar intolerância ao frio, bradicardia, cabelos grossos e quebradiços, pele seca, palidez, desaceleração do crescimento, bócio e mixedema. Tais sintomas podem não ser importantes inicialmente e ficar mais evidentes somente após dois a três anos da instalação do processo patogênico, o que muitas vezes determina quadros prolongados de hipotireoidismo, sem tratamento adequado (RIVKEES, 2014; DURVAL DAMIANI, 2016).

Dependendo da natureza dos anticorpos antitireoidianos predominantes, a doença de Hashimoto pode estar associada a um estado de eutireoidismo, hipotireoidismo ou hipertireoidismo transitório. Os anticorpos frequentemente encontrados são contra a tireoglobulina (anti-TG) e tireoperoxidase (anti-TPO). O dano à glândula ocorre tanto pela ação dos anticorpos quanto mediado por células (RIVKEES, 2014).

A presença de anticorpos antitireoidianos não indica necessariamente incapacidade parcial ou completa de função da tireoide, ou seja, a reposição hormonal não está indicada para todos os casos. Em crianças com anticorpos antitireoidianos positivos, cerca de 20% desenvolvem hipotireoidismo, requerendo tratamento medicamentoso e essas crianças geralmente apresentam níveis muito elevados dos anticorpos.

Raramente, as crianças podem apresentar tireotoxicose, em que ocorre liberação de hormônio pré-formado devido à destruição do tecido tireoidiano pelos autoanticorpos. Nesta situação os sinais e sintomas são correspondentes a uma situação de tireotoxicose transitória, sem oftalmopatia e com captação baixa de radionuclídeos à cintilografia, dados que são diferentes do quadro clínico da doença de Graves (RIVKEES, 2014).

A doença de Hashimoto pode estar associada a outras doenças autoimunes e a síndromes específicas, incluindo Síndrome de Down, síndrome de Turner, diabetes melito, vitiligo, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal, doença inflamatória intestinal e artrite juvenil; por isso, muitos protocolos de manejo de pacientes com essas doenças recomendam avaliação regular dos níveis de TSH (STAGI et al., 2005; CHIANG et al., 2018).

2.3.4. Hipertireoidismo

O hipertireoidismo refere-se à situação em que as concentrações de T4 e T3 são elevadas associadas ao aumento da função da glândula tireoide. Pode ser decorrente da doença de Graves, do funcionamento autônomo de nódulos da tireoide, síndrome de McCune-Albright, *struma ovarii*, adenomas hipofisários produtores de TSH (RIVKEES, 2014).

A doença de Graves (DG) é a etiologia mais frequente de hipertireoidismo na faixa etária pediátrica. Sua prevalência é baixa antes dos cinco anos e aumenta na puberdade, cerca de 1: 10.000, com um pico entre 11 e 15 anos em indivíduos não-sindrômicos e é quatro a cinco vezes mais comum em meninas que em meninos (DURVAL DAMIANI, 2016). Embora ocorra com menor frequência do que o hipotireoidismo, os indivíduos acometidos apresentam sintomas de forma mais exuberante (RIVKEES, 2014).

A DG caracteriza-se pela presença de bócio, exoftalmia e hipertireoidismo, sendo rara a dermatopatia em crianças. Nervosismo, baixo desempenho escolar, perda de peso, hiperatividade, palpitações e tremores também são relatados. Este quadro resulta da produção de autoanticorpos contra o receptor de TSH (TRAb), que mimetizam os efeitos do TSH nas células foliculares estimulando a produção excessiva de T3 e T4 e a hiperplasia glandular. A taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos chega a 50%, o que sugere a participação de fatores genéticos relacionados ao controle do sistema imune, sendo relatados haplótipos do HLA (A1, B8, DR3) e do CTLA-4 (antígeno citotóxico de linfócitos T4) (DURVAL DAMIANI, 2016).

Vale ressaltar que o processo de agressão pelos anticorpos antitireoidianos bloqueadores e estimuladores ocorre em contínuo: de um lado temos o hipotireoidismo e a tireoidite de Hashimoto e do outro lado, a DG. Este espectro compõe o grupo das doenças autoimunes da tireoide (DAT).

Assim como a doença de Hashimoto, a DG pode associar-se a outras doenças autoimunes, como doença de Addison, diabetes melito tipo 1 e *miastenia gravis* (DURVAL DAMIANI, 2016).

2.4. Síndrome de Down

No Brasil o atendimento das pessoas com SD baseava-se em protocolos internacionais até a publicação em 2013 da primeira edição das Diretrizes de Atenção à Saúde da Pessoa com Síndrome de Down, formulada pelo Ministério da Saúde e, atualizada recentemente, com publicação em 2020 pela Sociedade Brasileira de Pediatria (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Os primórdios dessa entidade genética datam da segunda metade do século XIX, quando o inglês John L.H. Down descreveu o fenótipo da síndrome. Quase um século depois, Jérôme Lejeune e Gautier & Turpin seriam os responsáveis pela detecção da principal alteração genética no cariótipo desses pacientes (LEJEUNE; GAUTIER; TURPIN, 1959; JACOBS et al., 1959; LEJEUNE, 1979; PATTERSON;

COSTA, 2005; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

O desenvolvimento das pessoas com SD envolve múltiplos fatores, tanto biológicos, quanto ambientais, o que exige um olhar multidimensional por parte da equipe que acompanha esses pacientes a fim de intervir e prevenir, sempre em uma perspectiva de autonomia e inclusão social (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020). Um estudo de coorte realizado com mais de 3000 pacientes com SD mostrou uma expectativa de vida em torno de 60 anos, com a maioria deles vivendo com suas famílias (não institucionalizados) (ZHU et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

2.4.1. Diagnóstico da síndrome de Down

O diagnóstico clínico da SD baseia-se em um conjunto de alterações fenotípicas, descritas como sinais cardinais de Hall (**Anexo 1**). Essas alterações são: prega palmar única, displasia da falange média do 5º quirodáctilo, excesso de pele na região occipital, hiperflexibilidade das articulações, reflexo de Moro diminuído, hipotonia, perfil facial achatado, fendas palpebrais oblíquas, displasia da pelve, orelhas pequenas e arredondadas. Considera-se que 100% dos neonatos com SD apresentam pelos menos quatro dessas características, o que permite firmar o diagnóstico clínico em quase todos os casos na fase neonatal (HALL, 1966; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Outros achados clínicos da SD incluem: braquicefalia, protusão da língua, ponte nasal achatada, epicanto, nariz pequeno, micrognatia, cabelos finos e lisos, clinodactilia, espaço aumentado entre o primeiro e segundo pododáctilos, sopro à ausculta cardíaca e braquidactilia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

O cariótipo não é imprescindível para o diagnóstico, porém é de extrema importância para o aconselhamento genético e avaliação do risco de recorrência na irmandade. A avaliação citogenética pelo cariótipo de sangue periférico pode apresentar três resultados principais: trissomia livre do cromossomo 21, trissomia por translocação robertsoniana envolvendo o cromossomo 21 de forma não equilibrada e

trissomia livre do cromossomo 21 em forma de mosaico. A trissomia livre é decorrente da não disjunção cromossômica na meiose, o que resulta em um cromossomo 21 extra, corresponde a 95% dos casos de SD e tem etiologia esporádica.

Já a trissomia por translocação e o mosaicismo são menos frequentes, correspondendo a cerca de 4% e 1%, respectivamente, dos pacientes com SD.

As translocações robertsonianas são rearranjos cromossômicos entre cromossomos acrocêntricos. Os cromossomos mais frequentemente envolvidos nas translocações são os 14, 22 e 21. Esse rearranjo pode ser esporádico ou herdado de um dos pais, o portador da translocação balanceada. No mosaicismo há duas ou mais linhagens celulares diferentes originárias no mesmo indivíduo. Se as células com trissomia ocorrerem em baixíssima frequência, é possível inclusive que o cariótipo apresente resultado normal. Além disso, as alterações fenotípicas em pacientes com mosaicismo podem ser mais sutis, dificultando o diagnóstico clínico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

2.4.2. Cuidados com saúde da pessoa com SD

Todas as crianças com SD evoluem com algum grau de déficit de desenvolvimento psicomotor e cognitivo. O desenvolvimento ao longo da vida e as aquisições dessas crianças dependem não só de aspectos genéticos, mais de determinantes ambientais, culturais, sociais e problemas clínicos/ intercorrências de saúde que podem surgir ou se agravar. É por isso que quanto mais precoce são instauradas as medidas preventivas e curativas, melhor o prognóstico (SILVA; KLEINHANS, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Para a manutenção de um indivíduo saudável e cheio de potencialidades é preciso garantir um atendimento integral, cujos princípios podem ser encontrados em protocolos de rotina de atendimento do paciente com SD. Nos próximos parágrafos apresentamos as condutas sugeridas pelo Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Pediatria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Após o diálogo entre equipe médica e os familiares de um neonato com SD, devem ser solicitados para o bebê os seguintes exames: cariótipo, ecocardiograma e

hemograma. Nesta fase inicial a avaliação da função tireoidiana é feita através do teste do pezinho. Sugere-se também realização de ultrassonografia de abdome a depender das manifestações clínicas do paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Assim que as condições clínicas permitirem, estimulam-se os cuidados com a parte motora, cognitiva e psicológica do paciente através do acompanhamento regular com especialistas das áreas de terapia ocupacional, fisioterapia, fonoaudiologia e psicologia (PERERA, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Os próximos exames laboratoriais de rotina serão realizados aos seis meses, incluindo: hemograma e função tireoidiana (TSH, T4L). Nesta idade recomendam-se também avaliação auditiva e visual. Todas essas avaliações dos seis meses deverão ser repetidas aos 12 meses e posteriormente, uma vez por ano, caso se encontrem dentro da normalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Os dois primeiros anos de vida constituem uma fase primordial em relação às orientações de puericultura quanto a imunizações, saúde oral, hábitos de vida, alimentares e acompanhamento do crescimento pômbero-estatural. Um dado muito importante da avaliação física desses pacientes é o ganho de peso, que pode ser acompanhado através de curvas específicas de IMC (BERTAPELLI et al., 2014; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Na fase pré-escolar, a realização de radiografia da coluna cervical em posição neutra, flexão e extensão permite verificar a possibilidade de instabilidade atlantoaxial, determinando a necessidade de correção cirúrgica ou apenas de cuidados em relação a atividades/ comportamentos que causem grande mobilização da região cervical. Após os dois anos de idade, o médico assistente deverá solicitar também a triagem para doença celíaca e orientar os familiares sobre os sinais de suspeição de apneia do sono (MALT et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Posteriormente, quando a criança iniciar a fase de vida escolar até o final da adolescência faz-se necessário manter a solicitação anual de TSH, T4L, hemograma; e a cada cinco anos, glicemia e perfil lipídico. As avaliações de acuidade visual e

auditiva poderão ser espaçadas a cada dois anos, se dentro da normalidade (MALT et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

Já na avaliação do indivíduo adulto, incluem dosagem de função renal anualmente; e a cada cinco anos, eletrocardiograma e ecocardiograma (MALT et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

O acompanhamento odontológico periódico também é imprescindível ao longo da vida desses pacientes, podendo atuar em questões como hipotonia facial, modulação do crescimento da maxila, dessensibilização da cavidade bucal, posicionamento de dentes e mordida, vedamento labial e bruxismo (CAMARGO, 1998; GIRO et al., 2008; MALT et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA, 2020).

2.5. Disfunções da função tireoidiana na SD

A SD é relacionada ao aumento do risco de diversos problemas de saúde, incluindo alterações cardíacas, gastrointestinais, pulmonares, além das anormalidades endócrinas. Dentre as últimas, as disfunções tireoidianas têm papel central, com taxa de incidência que varia entre 4 a 8% e inclui hipotireoidismo congênito, hipotireoidismo adquirido (autoimune ou não) e hipertireoidismo, sendo que todos esses diagnósticos parecem ser mais frequentes em indivíduos síndrômicos do que na população geral, como relatado por diversos estudos (BULL; THE COMMITTEE ON GENETICS, 2011; PIERCE; LAFRANCHI; PINTER, 2017; AMR, 2018).

2.5.1. Hipotireoidismo congênito

A incidência relatada de HC nos pacientes com SD varia entre 1: 41 a 1: 113 nascidos vivos, incidência 14 a 21 vezes maior do que na população geral. Um estudo que avaliou a formação da tireoide dos pacientes com SD no período fetal, entre 23 e 33 semanas de gestação, mostrou que a glândula desses indivíduos é menor e apresenta menor quantidade de folículos, o que foi confirmado por análise imunohistológica utilizando o anticorpo NKX2-1. Eles ainda concluíram que os níveis

de TSH estavam acima do percentil 80 e os níveis de T4L abaixo do percentil 50 em todos os fetos estudados. Esse achado reforça o fato que a hipoplasia tireoidiana é a anormalidade estrutural mais verificada em crianças com SD (AMR, 2018).

Os mecanismos fisiopatológicos que levam ao HC na SD ainda são incertos, porém algumas hipóteses já foram levantadas: atraso na maturação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, ocasionando TSH elevado, com T4L e T3 normais nos primeiros três anos de vida; resistência periférica a ação dos hormônios tireoidianos, com aumento compensatório do TSH; insensibilidade ao TSH ou produção de moléculas inativas de TSH; e, por último, baixa produção de dopamina (que ocasionaria a liberação de TSH), o que é chamado disfunção neurosecretora do TSH e aumento da expressão do gene *DYRK1A* devido ao cromossomo 21 extra (SHARAV et al., 1991; FARIA et al., 2011; GRABER et al., 2012; LUTON et al., 2012; CEBECI; GÜVEN; YILDIZ, 2013; AMR, 2018; VAN TROTSENBURG et al., 2021).

O último consenso das sociedades europeias de Endocrinologia e Endocrinologia Pediátrica destaca ainda que devemos ficar atentos aos resultados falsos negativos dos testes de triagem neonatal que dosam TSH, visto que os pacientes com SD podem apresentar nos primeiros dias de vida doenças intercorrentes não tireoidianas, como cardiopatias e doenças do trato gastrointestinal, o que pode alterar o resultado do TSH, falseando o teste de triagem. Por isso, os autores recomendam medidas adicionais de TSH e T4L no final do período neonatal (VAN TROTSENBURG et al., 2021).

2.5.2. Hipotireoidismo subclínico

Os estudos mostram uma ampla variação nos valores de prevalência de hipotireoidismo subclínico em pacientes com SD, é possível encontrar valores entre 7 e 40%. Essa entidade clínica é diagnosticada mesmo em situações em que não foi relatado antecedente de prematuridade ou baixo peso ao nascer. Frequentemente o neonato permanece assintomático e a alteração laboratorial é vista em exames de rotina iniciais ou no próprio teste de triagem. Quando são vistos sinais durante a avaliação clínica, os mais comuns são ganho de peso e hipotonia, embora já façam parte da SD, dificultando o diagnóstico de disfunção tireoidiana (SHARAV; COLLINS; BAAB, 1988; NOBLE et al., 2000; MYRELID et al., 2009; TENENBAUM et al., 2012;

CLARET et al., 2013; KING; O'GORMAN; GALLAGHER, 2014; KARIYAWASAM et al., 2015).

A etiologia do hipotireoidismo subclínico em pacientes com SD também não é clara. É possível que o aumento da expressão do gene *DYRK1A*, devido ao cromossomo 21 extra, tenha papel na maior prevalência tanto de hipotireoidismo congênito quanto das elevações discretas do TSH (VAN TROTSBURG et al., 2021).

Na maioria dos pacientes com hipotireoidismo subclínico, as imagens de ultrassom mostram uma glândula dentro da normalidade. Em uma minoria dos casos, os achados de exames ultrassonográficos evidenciam bócio ou hipoplasia tireoidiana em neonatos e, mais raramente, agenesia ou ectopia (SARICI et al., 2012; CEBECI; GÜVEN; YILDIZ, 2013; KARIYAWASAM et al., 2015; AMR, 2018).

Outra possibilidade de etiologia é a autoimunidade, levando a um processo inicial autolimitado (transitório) ou com piora posterior dos exames laboratoriais e da clínica do paciente. Alguns estudos indicam que a positividade de autoanticorpos, idade >5 anos e presença de bócio são fatores associados a menores taxas de resolução do hipotireoidismo subclínico (KARLSSON et al., 1998; CLARET et al., 2013; KING; O'GORMAN; GALLAGHER, 2014; AMR, 2018).

Como relatado previamente, o tratamento permanece controverso na presença de TSH menor que 10 μ UI/ mL, porém na presença de TSH mais elevado ou bócio e anticorpos positivos, o uso de levotiroxina é sugerido por grande parte dos autores (GUARALDI et al., 2017; AMR, 2018; NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, 2019).

2.5.3. Hipotireoidismo autoimune

Dentre as possíveis causas para o aumento da incidência de DAT nos pacientes com SD destacam-se aquelas relacionadas à produção de linfócitos, citocinas inflamatórias e expressão de genes reguladores do sistema imune (HINGH et al., 2005).

A primeira delas fundamenta-se no fato de que nos bebês com SD é verificada uma atrofia do timo com redução de linfócitos T e B. Ao longo da vida, a linfopenia B persiste, associada a uma redução de células com *cluster* de diferenciação 4 (CD4) e aumento do *cluster* de diferenciação 8 (CD8). Essas alterações de glóbulos brancos

determinam uma resposta autoimune inapropriada e maior susceptibilidade a infecções (HINGH et al., 2005).

Uma segunda hipótese envolve o gene *AIRE*, modulador do sistema imune, localizado em 21q22.3. Apesar do material genético extra de cromossomo 21 observado nos pacientes com SD, parece haver uma redução na expressão dessa proteína de transcrição, o que resultaria em menor capacidade de tolerância dos mecanismos de resposta imunológica do indivíduo (GIMÉNEZ-BARCONS et al., 2014).

Há autores que destacam o papel do interferon alfa, uma vez que a sua ação na tireoide provoca diminuição da síntese de T4. Acredita-se que esses pacientes possam ter um resposta exagerada a esse tipo de citocina (GRABER et al., 2012; WAUGH et al., 2019).

Por último, foi relatado associação entre hipotireoidismo autoimune e o alelo DQA1 0301, localizado no cromossomo 6. Este alelo codifica os principais antígenos do complexo de histocompatibilidade nos linfócitos B. O aumento da ativação desse alelo mediado pela ação de genes do cromossomo 21 pode estar relacionado à maior incidência de tireoidite e também de doença celíaca (NICHOLSON et al., 1994; GRABER et al., 2012).

2.5.4. Hipertireoidismo autoimune

A DG ocorre na prevalência de 6,55 para cada 1000 crianças com SD, em contraste com 1 para cada 5000 crianças na população geral. Ela é mais facilmente diagnosticada do que o hipotireoidismo na avaliação clínica e os sinais e sintomas são semelhantes aos de pacientes não sindrômicos (GODAY-ARNO et al., 2009; GRABER et al., 2012).

Os pacientes com SD apresentam comumente a DG como progressão de um quadro que inicialmente foi diagnosticado com tireoidite de Hashimoto (TH) e a presença simultânea de anticorpos TRAB, anti-TPO e anti-TG também é documentada (BHOWMICK; GRUBB, 1997; GODAY-ARNO et al., 2009). Enquanto na população pediátrica geral a progressão de Tireoidite de Hashimoto para Doença de Graves é verificada em apenas 3,7% dos casos, há relatos que mostram antecedente de Tireoidite de Hashimoto em até 25% dos pacientes que evoluíram para hipertireoidismo em pacientes com SD. Essa progressão também é verificada em

pacientes com Síndrome de Turner. A base fisiopatológica dessa progressão precisa ainda ser melhor esclarecida, porém não parece estar condicionada aos testes de função tireoidiana e autoimunidade no diagnóstico e nem ao tratamento com levotiroxina ou alterações do *status* de iodo no corpo (WASNIEWSKA et al., 2010; AVERSA et al., 2014; AVERSA et al., 2015; AVERSA et al., 2018).

As opções terapêuticas são semelhantes as da população geral. Cada alternativa de terapia apresenta seus benefícios e riscos e, devido à variabilidade de resultados, o tratamento deve ser individualizado. O período de remissão é mais curto e eles apresentam maiores taxas de recaída, por isso, salvo exceções, a terapia com iodo radioativo tem sido considerada uma excelente opção nos pacientes com SD (GODAY-ARNO et al., 2009; DE LUCA et al., 2010; DAMLE; DAS; BAL, 2011).

2.6. Autoanticorpos tireoidianos na SD

A solicitação dos anticorpos anti-TPO e anti-TG não é recomendada na avaliação de seguimento rotineiro da criança, porém alguns países a realizam regularmente (MURPHY et al., 2005).

Estudos antigos já sugeriam a pesquisa de anticorpos no acompanhamento regular dessas crianças, como estudo escandinavo, realizado na década de 90, que sugeriu *screening* de anticorpos pelo menos aos quatro anos de idade (IVARSSON et al., 1997) .

Atualmente, as diretrizes do Reino Unido recomendam os testes de anticorpos da tireoide pelo menos uma vez a cada dois anos a partir de um ano de idade. A recomendação parte de dados que indicam que a positividade dos anticorpos está associada a maior risco de progressão para hipotireoidismo manifesto e, portanto, os testes poderiam ser ferramentas úteis para antecipar a evolução da doença (VARADKAR; BINEHAM; LESSING, 2003; MURPHY et al., 2005).

De acordo com recentes estudos, crianças com SD apresentam maior risco de DAT, independente da presença de outros fatores de risco concomitantes, como antecedente familiar positivo para DAT ou ser do sexo feminino. Além disso, foi verificado que a associação entre SD e DAT pode ser capaz de mudar o agrupamento de doenças autoimunes extra-tireoidianas, favorecendo a agregação de algumas doenças mais específicas entre crianças de um a 18 anos, como o vitiligo e alopecia

areata. A distribuição de diabetes tipo 1 em pacientes com DAT e SD não é diferente daqueles sem SD (FARQUHAR, 1969; AVERSA et al., 2016; AVERSA et al., 2018).

Embora não formalmente recomendados no Brasil, alguns serviços brasileiros de assistência ao paciente com SD também sugerem a realização dos autoanticorpos tireoidianos, como verificado em trabalho realizado em ambulatório de SD da região Sul (LOBE et al., 2013).

Em contraste ao apresentado nos parágrafos acima, a maioria dos documentos científicos não aborda a regularidade de verificação de anti-TPO e anti-TG e alguns autores inclusive ressaltam que, exceto pelo hipotireoidismo manifesto, grande parte dos casos de hipotireoidismo na SD parecem não ter relação com autoimunidade; por isso a verificação de anticorpos antitireoidianos estaria indicada apenas em casos selecionados, naqueles em que pode ajudar nas decisões relacionadas ao tratamento, com a ressalva de que mesmo casos com anticorpos positivos podem ter doença transitória (PIERCE; LAFRANCHI; PINTER, 2017).

2.7. Controvérsias no uso da levotiroxina na SD

As indicações de quando iniciar a reposição de levotiroxina e quais valores de referência de TSH devam ser considerados para isso são motivos de estudos ao longo dos anos, com maiores dúvidas se comparados aos casos clínicos de crianças não-sindrômicas.

A partir da premissa que crianças pequenas com SD apresentam uma forma leve de HC, um estudo realizado na Universidade de Amsterdã levantou como hipótese que a levotiroxina iniciada nos primeiros dois anos de vida poderia melhorar a performance psicomotora. Este grupo realizou ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, que incluiu 196 neonatos com SD, divididos em dois grupos: os que receberam o medicamento nos dois primeiros anos de vida (grupo controle) *versus* placebo. A dose inicial era de 8mcg/kg de peso corporal e a dose foi ajustada com objetivo de manter os níveis de TSH e T4L dentro dos valores de referência. Ao final de dois anos, cerca de 90 crianças completaram o estudo no grupo controle e 90 no grupo placebo (VAN TROTSBURG et al., 2005). O desfecho primário era avaliar o desenvolvimento motor e mental precocemente, por isso a medicação foi suspensa aos dois anos de idade. A redução do atraso nas aquisições cognitivas foi de 0,7 meses, porém sem diferença estatística (IC 95%, -1.5 a 0.2) e houve ganho de

estatura de 1,1 cm no grupo controle (IC 95%, 0,2 a 2,0) e de peso 378 gramas (IC 95%, 55 a 701), concluindo que os benefícios do tratamento precoce não superavam a necessidade de uso diário e contínuo do medicamento (VAN TROTSENBURG et al., 2005).

Posteriormente, o mesmo grupo realizou um estudo de seguimento dessas crianças para determinar os efeitos em longo prazo do tratamento precoce com levotiroxina no desenvolvimento e crescimento de crianças com SD, com concentração de TSH neonatal elevada ou normal. Os 123 participantes alocados tinham idade média de 10,7 anos. Os desfechos primários do estudo de seguimento eram semelhantes aos do estudo original e os desfechos secundários incluíam avaliação das habilidades de comunicação, coordenação motora fina, altura, peso e perímetro cefálico. Foi encontrado um melhor desfecho de crescimento nas crianças do grupo que havia utilizado a levotiroxina, principalmente naquelas que apresentavam TSH maior que 5 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ no período neonatal, cerca de 3 cm de diferença nas médias de estatura calculadas para cada grupo. Porém não foi encontrada diferenças nas demais variáveis estudadas, concluindo que a prescrição precoce do medicamento a fim de melhorar a parte cognitiva e motora não deve ser recomendada (MARCHAL et al., 2014).

Com exceção desse ensaio clínico, há poucos estudos robustos em crianças com SD que analisam o efeito da levotiroxina no crescimento e desenvolvimento. As outras poucas publicações não são estudos experimentais ou incluem amostras menores ou adultos. Há ainda um estudo que avaliou o efeito do T3, porém a amostra é pequena e os resultados não indicaram benefícios (KOCH; SHARE; GRALIKER, 1965; TIROSH et al., 1989; GRUÑEIRO DE PAPENDIECK et al., 2002; KOWALCZYK et al., 2013).

Outro argumento que corrobora contra o uso precoce de rotina do hormônio tireoidiano é quanto a possível mudança de *set point* do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A regulação do *set point* e o próprio metabolismo do hormônio tireoidiano nos órgãos periféricos parecem ser dinâmicos, com maior influência de fatores ambientais do que genéticos, o que permite ao corpo humano adaptar-se a uma variedade de desafios ambientais, como a privação alimentar, inflamação crônica e infecções agudas graves (FISHER et al., 2000; PANICKER et al., 2008; FLIERS; KALSBECK; BOELEN, 2014; ZWAVELING-SOONAWALA et al., 2015).

O *set point* do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide se desenvolve ainda no período fetal. Ao longo dos primeiros meses, o esperado é o decréscimo gradual do TSH, com variações mínimas do T4L. Após os dois primeiros anos, o *set point* se torna ainda mais estável até a fase adulta, embora possam ocorrer adaptações conforme mudanças ambientais. Essas adaptações podem ocorrer ainda intra-útero ou mais tardiamente e podem ser transitórias, como durante a fase aguda de uma infecção, ou persistentes (FISHER et al., 2000).

No estudo, da Universidade de Amsterdã, foi levantada a hipótese de que o uso da levotiroxina nos primeiros dois anos de vida, levando a concentrações plasmáticas de T4L mais elevadas em um período de imaturidade do eixo poderia ter consequências. O estudo foi realizado cerca de oito anos mais tarde que o inicial e as alterações no *set point* foram ainda observadas, anos após a suspensão da droga, demonstrando uma ajuste persistente do eixo. Os níveis de T4L foram maiores no grupo que havia sido tratado com a levotiroxina em relação ao placebo, embora essa diferença não tenha sido acompanhada de consequências clínicas. É possível que a levotiroxina utilizada no início da vida cause um mecanismo de mudanças epigenéticas nos fatores relacionados a produção do hormônio tireoidiano (MARCHAL et al., 2014).

No momento, as recomendações formais para uso de levotiroxina em pacientes com SD são semelhantes as da população geral: hipotireoidismo congênito, hipotireoidismo sintomático e confirmado laboratorialmente (TSH elevado associada a T4L baixo). E, considera-se razoável o tratamento do hipotireoidismo subclínico se TSH acima de 10 $\mu\text{UI/mL}$ ou alguns dos achados: presença de bócio, anticorpos positivos, velocidade de crescimento reduzida e/ou complicações metabólicas, como dislipidemia (JONKLAAS et al., 2014; LÉGER et al., 2014; UNAL et al., 2017).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

Verificar o perfil epidemiológico das disfunções tireoidianas, alterações laboratoriais e suas associações com variáveis demográficas e clínicas em pacientes com Síndrome de Down acompanhados em Hospital Universitário da região do Triângulo Mineiro – Minas Gerais.

3.2. Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência de disfunção tireoidiana e doença autoimune de tireoide em pacientes com SD.
- Verificar a presença de associação entre a disfunção tireoidiana com autoimunidade, gênero, idade, estatura, índice de massa corporal (IMC) e presença de doença cardíaca.
- Comparar a idade do diagnóstico e níveis dos hormônios entre diferentes tipos de disfunções da tireoide.
- Verificar as indicações de tratamento e evolução dos pacientes com hipotireoidismo subclínico com TSH 4,2 a 10 mUi/ mL.

4. CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO

Title: Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: relevance in the first years of life.

Short title: Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome

Authors:

Isabela C. B. Rossi¹

Ricardo Rodrigues¹

Débora C. Gomes¹

¹ Uberlândia Federal University, Medicine Faculty, Graduate Program in Health Sciences and Clinical Hospital, Pediatric Endocrinology Service.

ORCID ID:

Isabela C. B. Rossi - 0000-0002-0521-9912

Ricardo Rodrigues - 0000-0002-7093-3848

Débora C. Gomes - 0000-0001-6024-8946

Authors' email address:

isabela_cristina05@hotmail.com

drricrod@terra.com.br

endocrinoped@uol.com.br

URL for the electronic curriculum vitae:

<http://lattes.cnpq.br/6947082173734412>

<http://lattes.cnpq.br/0132446377322877>

<http://lattes.cnpq.br/0218586348616969>

Contribution:

Isabela C. B. Rossi contributed to the creation, study design, analysis, data acquisition and interpretation, interpretation and writing of the article;

Ricardo Rodrigues contributed to the analysis, interpretation of data and critical review of the content of this work;

Débora C. Gomes contributed to the creation, design of the study, analysis, interpretation of data, writing and critical review of the content of this work.

Interest conflicts:

Nothing to declare.

Institution or service with which the work is associated for indexing in the Index Medicus / MEDLINE:

Uberlândia Federal University.

Financing:

This survey did not receive any specific funding from public, commercial or non-profit sector funding agencies.

Word count of the main text: 2984 words.

Summary word count: 243 words.

Number of tables and figures: 04 (main text) / 01 (supplementary material).

Abstract

Objective: To verify the epidemiological profile of thyroid dysfunction (TD), laboratory alterations and their associations with demographic and clinical variables in patients with Down Syndrome (DS).

Method: Observational, retrospective study, carried out in a public university hospital. 177 patients from 0 to 25 years of age with DS were included. The variables analyzed were: age, gender, presence and classification of TD, treatment and association with antithyroid and extrathyroidal autoimmunity, genotype, heart disease, anthropometric data and family history of thyroid disease.

Results: The prevalence of TD was 88.7% and most of the alterations were diagnosed in the first 6 months of life (48%). In patients younger than 3 years, TD predominated in males. There was no association between TD and the variables evaluated, except genotype. The most prevalent dysfunction was subclinical hypothyroidism with thyroid-stimulating hormone (TSH) between 4.2-10 μ IU / mL, found in 120 of 157 patients with TD. Of these, 54 remained under clinical observation and 83.3% normalized the exams.

Conclusions: In patients with DS, there is a high prevalence of TD. Mild and isolated elevations of TSH predominate and possibly represent transient hyperthyrotropinemia. Due to the large percentage of patients diagnosed before 6 months of life, it seems to be necessary to adopt screening between 1 and 6 months of life. Careful interpretation of thyroid function especially in the first years of life and adoption of screening and treatment protocols can facilitate management and contribute to the prognosis of patients with DS.

Keywords: Down syndrome; thyroid disorders; hypothyroidism; autoimmunity.

Introduction

Down syndrome (DS) is the most common chromosomal disorder in live births, occurring in about 1 in 600 births (1). Children with DS are at increased risk for multiple health problems including developmental delay, cardiac, pulmonary and gastrointestinal abnormalities, autoimmune diseases and thyroid dysfunction (TD) (2).

Thyroid function abnormalities may be present from birth or start at later stage, as occurs in autoimmune thyroid disease among patients with DS. Previous studies indicated different values for thyroid dysfunction prevalence, mainly in relation to hypothyroidism, in which variations from 13 to 34% were found (1). A study in Brazil showed an isolated elevation of the thyroid-stimulating hormone (TSH) in 39% of patients (3).

Signs and symptoms suggestive of increased or decreased production of thyroid hormones that indicate the need for investigation of thyroid dysfunction are not reliable, particularly in this group of patients. As a consequence, routine screening for thyroid abnormalities becomes essential (4, 5, 6, 7, 8).

Even with the evolution in diagnostic techniques and clinical approach, the design of screening and management for thyroid dysfunction in patients with DS still presents challenges. Expand the knowledge of particularities of these individuals can lead to a more suitable delineation of screening, diagnosis and treatment strategies and improve health care.

This study aims to verify the epidemiological profile of thyroid dysfunctions, describe the main laboratory changes and associations with demographic and clinical variables in a group of DS patients followed up at a University Hospital in Minas Gerais, Brazil.

Materials and methods

An observational, retrospective study was carried out a group of DS patients treated at the outpatient clinics of a Public University Hospital from July 2017 to September 2018. The study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE 11448119.1.0000.5152).

Patients with the diagnosis of DS (ICD 10 - Q90) according to clinical criteria and/ or karyotype evaluation, characterized by the presence of an extra 21 chromosome, up to 25 years old were identified in the hospital statistics service. Patients without any thyroid function (TSH; free tetraiodothyronine - FT4) available in medical records were excluded.

The medical data verifications were performed by a single observer (ICBR) and data were collected from the time of diagnosis of DS until the last clinical consultation performed in 2019.

The demographic and clinical variables recorded were: age, gender, karyotype, presence of congenital heart disease, personal history of extrathyroidal autoimmune disease, family history of thyroid disease, age at diagnosis of thyroid disease, use of medication for thyroid dysfunction, age at onset of medication, anthropometric measures at the diagnosis of the dysfunction and at the last evaluation. Weight, height and body mass index (BMI) data were analyzed considering Bertapelli curves (9,10).

The laboratory data evaluated were obtained from routine examinations requested by the attending physician and included TSH, FT4, antithyroperoxidase antibodies (TPO), anti-thyroglobulin (TG) and antibodies against TSH receptor (TRAB). Serum analysis were performed by chemiluminescence method in the IMMULITE 2000 automation system. The reference values for the neonatal period were: TSH 0.27 to 9.0 μ IU / mL; FT4 0.9 to 2.3 ng / dL (11); after neonatal period: TSH 0.27 to 4.2 μ IU / mL; FT4 0.9 to 1.7 ng / dL (12).

The thyroid dysfunctions were classified in:

- Hypothyroidism of the neonate: elevated TSH with normal or low FT4 in the first 28 days of life;
- Subclinical hypothyroidism: elevated TSH with normal FT4 at diagnosis;
- Clinical hypothyroidism: elevated TSH with low FT4 at diagnosis;
- Hyperthyroidism: TSH suppressed with elevated FT4 at diagnosis.

Subclinical hypothyroidism were subclassified in subclinical hypothyroidism with TSH 4.2-10 μ IU / mL and with TSH > 10 μ IU / mL, according to the possibility of clinical repercussions and the requirement of treatment (13).

Autoimmune thyroid disease (ATD) was determined by the presence of at least one of the antithyroid antibodies positive. The reference values considered for anti-TPO, anti-TG, TRAB antibodies were, <35 U/ mL, <115 U/ mL and <1.75 U/ L, respectively (12,14).

The presence of heart disease was analyzed considering the data from the first echocardiogram of the patient.

The collected data were tabulated in a Microsoft Excel spreadsheet (Microsoft Corp. Redmonton, Washington) and analyzed using the environment R: A Language and Environment for Statistical Computing (2013).

Descriptive analyzes were performed to characterize demographic and clinical data and the prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroid disease in patients with DS.

For qualitative or categorical variables, sample proportions and their respective confidence intervals were estimated. The Chi-Square test of independence (or association) was performed to verify whether independent groups of qualitative variables differed in relation to a specific characteristic.

For quantitative variables, it was verified whether they followed a normal distribution, using the Shapiro-Wilk test. In cases where the normality of the data was not observed (asymmetric distributions), the median and the confidence interval were estimated. Data with normal distribution, the mean and standard deviation were considered. To compare the distribution of two groups, the Wilcoxon-Mann-Whitney non-parametric test was used. In the case of comparisons of three or more groups in independent samples, the Kruskal-Wallis test was used. In cases where the non-parametric tests indicated a statistical difference, Fisher's test was also used as a complement. The significance limit for the tests was 95% ($p < 0.05$).

Results

The survey in the statistics sector identified 197 eligible patients. Of these, 20 (10%) had no thyroid functions available and were excluded from the analysis (**Figure 1**).

General characteristics of the population

Of the 177 individuals with DS evaluated (**Table 1**), 149 (84%) had the diagnosis confirmed by karyotype, most of them with free trisomy of chromosome 21 (93.3%). The patients' median age was 6 years, 60.4% were male and the majority had heart disease (91.5%). The median follow-up was 6 years (95% CI [5-7.3]) and the median number of evaluations was 11 times (95% CI [9-12]).

The most prevalent extrathyroidal autoimmune diseases were in skin and appendages (vitiligo and alopecia areata) and primary immunodeficiency diagnosed after repeated episodes of skin and respiratory tract infections.

In more than 90% of patients, the family history of thyroid disease could not be recovered.

Thyroid dysfunctions

In the population evaluated, 20 patients with DS (11.3%) had normal thyroid function. Thyroid dysfunction was observed in 157 patients (88.7%). Of these, 100 (63.6%) received treatment.

There was a higher proportion of thyroid dysfunction in patients with free trisomy than in patients with translocation or mosaicism (94%; 95% CI [88.6-97.4] versus 5.2%; 95% CI [2.1-10.5] and 0.8%; 95% CI [0.02-4.1]; $p = 0.04$). There were no association between the presence of thyroid dysfunction and the presence of positive antithyroid antibodies, heart disease and non-thyroid autoimmune disease ($p = 0.46$, $p = 0.38$ and $p = 0.2$, respectively).

In patients with thyroid dysfunction when classified by the type of alteration (**Table 2**) the elevated prevalence of subclinical hypothyroidism was highlighted. In this group of patients, most had TSH below 10 μ IU / mL (120 patients). The analysis of the

two subgroups of subclinical hypothyroidism (TSH 4.2-10 μ IU / mL and TSH > 10 μ IU / mL), showed that the FT4 values did not differ between them.

The evaluation of antithyroid autoantibodies was performed in 157 patients (88.7%), and in 30 patients (19.1%) increased titers were found, in a median age of 6.5 years. There were no differences in the occurrence of ATD in relation to the female and male genders (21.7% versus 17.5%; $p = 0.52$).

Among patients with positive antibodies, only 1 remained euthyroid; all others evolved to hypothyroidism (Hashimoto) or hyperthyroidism (Graves' disease), requiring treatment in 20 patients (66.6%). No patient had an initial diagnosis of thyroid dysfunction as hyperthyroidism. The 8 patients (4.5%) who evolved with signs suggestive of thyrotoxicosis and positive TRAB, characterizing Graves' disease, had a previous picture of hypothyroidism and after some time, with a median of 8 years of age (95% CI 3.15 -13.6), evolved with gland hyperfunction.

Oscillations of thyroid function

In our sample, 120 patients (67.7%) were in the subgroup of subclinical hypothyroidism with TSH 4.2-10 μ IU / mL and in most cases the attending physician opted for hormone replacement (**Table 3**).

In this subgroup of patients, TSH values at the time of diagnosis were higher in the treated group than in the group not treated, median 6.6 and 5.2 μ IU / mL, respectively ($p < 0.01$). In addition, in the group in which levothyroxine was indicated, the median age of diagnosis was lower than the untreated group, 4 and 12 months, respectively ($p < 0.01$). As for the FT4 levels, there was no difference between the treated and untreated groups.

In patients with subclinical hypothyroidism with TSH 4.2 - 10 μ IU / mL, expectant management was chosen in 54 of the 120 patients. Of these, we found that the elevation of TSH was transient in 83.3% of the cases, with alterations in the median age of 12 months and normalization of TSH in the median age of 24 months.

The anthropometric parameters, height and BMI, of the patients in the subclinical hypothyroidism group with TSH 4.2-10 μ IU / mL at the time of dysfunction diagnosis and in last clinical assessment were not different in treated versus untreated patients.

Hypothyroidism before 3 years of age

Most of the patients had thyroid dysfunction diagnosed in the infant age range, 9.5% in the neonatal period and 47.7% up to 6 months of life.

Interestingly, we observed that in the first 36 months of life, there was higher proportion of male patients compared to children older than 36 months (68.1% versus 43.9%; $p < 0.01$). On the other hand, there was a lower proportion of patients with positive antithyroid antibodies below 36 months of life when compared to those above 36 months (13% versus 40.5%; $p < 0.01$; **Supplement Table 1**).

Discussion and conclusions

In view of the high prevalence of thyroid dysfunction and its possible clinical repercussions in patients with DS, the need for periodic assessment of thyroid function in this population is already well-founded (8). However, despite the various recommendations for this screening, this assessment is not always incorporated into clinical practice as demonstrated in a study carried out in the United States, involving health services in Massachusetts, Pennsylvania and North Carolina, in which it was demonstrated that about 9% of the patients did not have thyroid function assessment until 1 year of age and about 25% were not assessed after 1 year of age (15). In agreement with this information, our study showed that in the population studied, of the 197 initially eligible patients, 20 (10%) did not have at least one dosage of thyroid hormones.

We observed that the information whether the patient has family members with thyroid diseases is not commonly valued by attending physicians, a fact of concern, since genetic factors may correspond to 79% of the susceptibility to development ATD, as described by Sgarbi et al (16).

About 9% of patients were diagnosed with hypothyroidism in the neonatal period and needed treatment, a value higher than other studies, that found a congenital hypothyroidism rate of 3% (13, 17). However, in our study, none of the diagnoses of hypothyroidism was made through the neonatal screening test, but by venous blood collections performed routinely after the syndromic diagnosis. This data has been observed by several authors who believe that, in most babies with DS, hypothyroidism is not detected in neonatal screening because in this population, T4 levels are within or slightly above normal and TSH levels are not excessively increased, therefore, the early plasmatic dosage of TSH and FT4 could be of great importance (7, 18, 19).

Thirty-eight percent of patients had thyroid dysfunction diagnosed between 1 and 6 months of age, and of these 81% started medication before 6 months of age, a period in which current national guidelines do not formally recommend an assessment of thyroid function (8). This data leads us to consider the need for thyroid assessment in the period between the neonatal screening test and 6 months of life. In line with this thought, the recommendation of the European Society of Pediatric Endocrinology, published in 2021, recommends that an evaluation be carried out after the end of the neonatal period (20, 21).

According to the diagnostic criteria applied in the studied population, we observed a prevalence of subclinical hypothyroidism above that described in the literature, with subclinical hypothyroidism with TSH between 4.2-10 μ IU / mL and TSH > 10 μ IU / mL being found in 67.7% and 9.6% of DS patients, respectively. Therefore, we observed rates higher than those found by Grauber, who found subclinical hypothyroidism prevalence varying from 25 to 32% (1).

The group that most raises doubt regarding the therapeutic indication is the group of patients with subclinical hypothyroidism with TSH between 4.2-10 μ IU / mL. In the studied population, treatment was indicated in younger patients and with higher TSH levels. As the decision of the attending physician, 54 out of 120 patients with this diagnosis were maintained in clinical follow-up with expectant conduct. Of these, 83.3% of patients evolved with normalization of thyroid function, reaffirming the frequent oscillation and transience of TSH elevations in patients with DS (22). This finding has been pointed out by other authors, such as Claret et. al, who verified the transience of subclinical hypothyroidism in almost 70% of the patients studied, especially in those under 5 years of age (3) (22).

In fact, patients with DS who have TSH levels between 4.2-10 μ IU / mL and normal FT4 probably correspond to cases of transient hyperthyrotropinemia (23). The oscillations of TSH values have been studied by some researchers, with some etiological possibilities being raised: inappropriate TSH release related to a central disorder, immaturity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis leading to hypophysis hyperresponsiveness to hypothalamic stimulus, production of a portion of inactive TSH, thyroid insensitivity to TSH and even low levels of zinc and selenium (3). Other data, which in our work suggest the transience and benignity of TSH oscillations below 10 μ IU / mL, can be showed in the fact that we did not observe differences in weight and height evolution among patients who received hormone replacement or not. It was not possible to consider neurological assessment in this study. Other researchers, such as Claret et al. also did not observe any differences between the growth curves of patients with treated and untreated subclinical hypothyroidism (5).

Interestingly, a higher proportion of patients with hypothyroidism in males below 36 months of age was found. In the literature, until now, there has been no difference in the presence of thyroid dysfunction in relation to gender distribution (24, 25). We believe that more studies are needed in order to evaluate in detail this difference in

cases of hypothyroidism between genders and whether there is a need for greater vigilance in relation to boys under 3 years of age.

As for thyroid autoantibodies, most researchers point out that autoimmune thyroid disease is more common in schoolchildren and adolescents with DS, ranging from 7.5% to 39%, with no predominance in females. The results of our work are in line with this information, since the positivity rate of anti-TG and anti-TPO was 19.1%, with most patients being in the school age group, however an remarkable fact is that the median was 6.5 years, although the presence of these antibodies before 8 years of age is uncommon (24, 26, 27).

In patients with positive dosage of thyroid antibodies, about 66% had thyroid dysfunction and needed treatment, which indicates the possibility that the antibodies actually interfere with the evolution to clinical hypothyroidism and / or hyperthyroidism. Weijerman et al. estimated that their presence may lead to hypothyroidism manifested in 2 years in up to 30% of children (28). The search for thyroid autoantibodies, however, does not seem to have been a parameter for the indication of treatment in subclinical hypothyroidism with TSH between 4.2-10 μ IU / mL since there was no difference in the percentage of patients with positive antibodies in the group treated or not.

All patients who progressed to Graves' disease had been previously diagnosed with Hashimoto's disease (with the presence of positive anti-TPO and / or anti-TG), showing the transition of the spectrum of autoimmunity to which these individuals seem to be more predisposed. In a case-control study carried out by Aversa et al. there was a conversion from Hashimoto's disease to Graves' disease in 25% of children with DS or Turner, whereas in the non-syndromic group, this change occurred only in 3.7% (29).

The aggregate involvement of skin and appendages diseases and ATD in patients with DS was found in our study in 34% of patients. In a study with more than 800 children with DS, Aversa et al. showed that the association of thyroid disease and DS can modify the behavior of other autoimmune diseases, favoring the simultaneity of ATD and alopecia or vitiligo (30).

Although we found a higher proportion of thyroid dysfunction in patients with free trisomy, we believe that this data cannot be valued due to the small number of patients with translocation and mosaic.

We must emphasize that this study has the limitation of being retrospective and based on secondary data from visits to outpatient clinics of a general public hospital,

in which, there is no specific protocol for assessing thyroid function and management in the presence of alterations.

Through the data found, we conclude that careful interpretation of thyroid function is important, especially in the first years of life, considering that TSH variations in this age group do not necessarily indicate glandular dysfunction, but rather physiological and transient changes, which must be monitored closely, since the treatment of hypothyroidism, when confirmed, should be started as early as possible, in order to avoid neurological impairment.

Future studies are necessary to evaluate the benefits and the clinical and financial impact of additional dosages of thyroid hormones before 6 months of life. Furthermore, the existence of local screening and management protocols can better outline the care of patients with DS and promote a positive impact on their clinical outcome.

Bibliographic references

1. Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. Down Syndrome and Thyroid Function. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. December 2012; 41 (4): 735–45. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.008>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. 2013
3. Dias VMA, Nunes JCR, Araújo SS, Goulart EMA. Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down syndrome. *Journal of Pediatrics*. February 2005; 81 (1): 79–84. <https://doi.org/10.2223/JPED.1287>
4. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child*. March 2011; 96 (3): 280–4. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.181800>
5. Claret C, Corretger JM, Goday A. Hypothyroidism and Down's syndrome. *International Medical Review on Down Syndrome*. May 2013; 17 (2): 18–24. [https://doi.org/10.1016/S2171-9748\(13\)70035-7](https://doi.org/10.1016/S2171-9748(13)70035-7)
6. Simpser T, Rapaport R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. September 2010; 2 (3): 95–9. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i3.95>
7. Erlichman I, Mimouni FB, Erlichman M, Schimmel MS. Thyroxine-Based Screening for Congenital Hypothyroidism in Neonates with Down Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. June 2016; 173: 165–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.039>
8. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Genética. Atualização das Diretrizes de Atenção à Saúde de Pessoas com Síndrome de Down [Internet]. 2020[cited April 10, 2020]. Available at: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-divulga-documento-com-atualizacao-das-dirortes-de-atencao-a-saude-de-pessoas-com-sindrome -de-down />
9. Bertapelli F, Martin JES-S, Gonçalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Júnior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet A*. March 2014; 164A (3): 844–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36337>
10. Bertapelli F, Machado MR, Roso R do V, Guerra-Júnior G. Body Mass Index reference chart for individuals with Down syndrome between 2 and 18 years of age. *Journal of Pediatrics*. February 2017; 93 (1): 94–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.005>
11. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito [Internet]. 2020 [cited April 5, 2021]. Available at: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201103_PCDT_Hipotireoidismo_CP_57.pdf

12. Roche Cobas Biochemistry. Reference Intervals for Children and Adults [Internet]. 2009 [cited January 7, 2021]. Available at: [http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/9239e9f7863c35cec1256c220029b5ed/\\$FILE/Reference%20Ranges%20Thyroid_6_en_1145213.pdf](http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/9239e9f7863c35cec1256c220029b5ed/$FILE/Reference%20Ranges%20Thyroid_6_en_1145213.pdf)
13. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87 (3): 170–8. <https://doi.org/10.1159/000457952>
14. Roche Cobas Biochemistry. Elecsys® Anti-TSHR [Internet]. 2011 [cited April 6, 2021]. Available at: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-tshr.html>
15. Lavigne J, Sharr C, Elsharkawi I, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017; 173 (6): 1539–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38219>
16. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. February 2009; 53 (1): 5–14. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000100003>
17. Papendieck L, Gruñeiro, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkelstain G, Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. December 2002; 15 (9): 1543–8. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2002.15.9.1543>
18. van Trotsenburg ASP, Kempers MJE, Endert E, Tijssen JGP, by Vijlder JJM, Vulsma T. Trisomy 21 causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. *Thyroid*. July 2006; 16 (7): 671–80. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.671>
19. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. July 2007; 91 (3): 268–77. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.03.012>
20. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *J Perinatol*. December 2014; 34 (12): 936–40. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.116>
21. 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*. March 2021; 31 (3): 387–419. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>

22. 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. *Pediatric Research*. May 2013; 73 (5): 674–8. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.26>
23. Faria CDC, Ribeiro S, Kochi C, Silva APN da, Ribeiro BNF, Marçal LT, et al. TSH neurosecretory dysfunction (TSH-nd) in Down syndrome (DS): low risk of progression to Hashimoto's thyroiditis. *Brazilian Archives of Endocrinology & Metabology*. November 2011; 55 (8): 628–31. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800018>
24. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S-A, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*. September 1, 1998; 79 (3): 242–5. <https://doi.org/10.1136/adc.79.3.242>
25. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza M, 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* [Internet]. June 15, 2015 [cited April 12, 2019]; Available at: <http://www.hormones.gr/8557/article/peculiarities-of-presentation-and-evolution-over%E2%80%A6.html>. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1574>
26. Liu M-Y, Lee C-T, Lee N-C, Tung Y-C, Chien Y-H, Hwu W-L, et al. Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. *Journal of the Formosan Medical Association*. January 1, 2020; 119 (1, Part 2): 345–9. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.06.003>
27. Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MDC. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res*. 2008; 70 (5): 278–84. <https://doi.org/10.1159/000157874>
28. Weijerman ME, by Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. December 2010; 169 (12): 1445–52. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1253-0>
29. Aversa T, Lombardo F, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Wasniewska M. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. April 2014; 24 (4): 744–7. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0452>
30. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, Iughetti L, Tessaris D, et al. In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. July 21, 2016; 29. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0073>

Figures and Tables

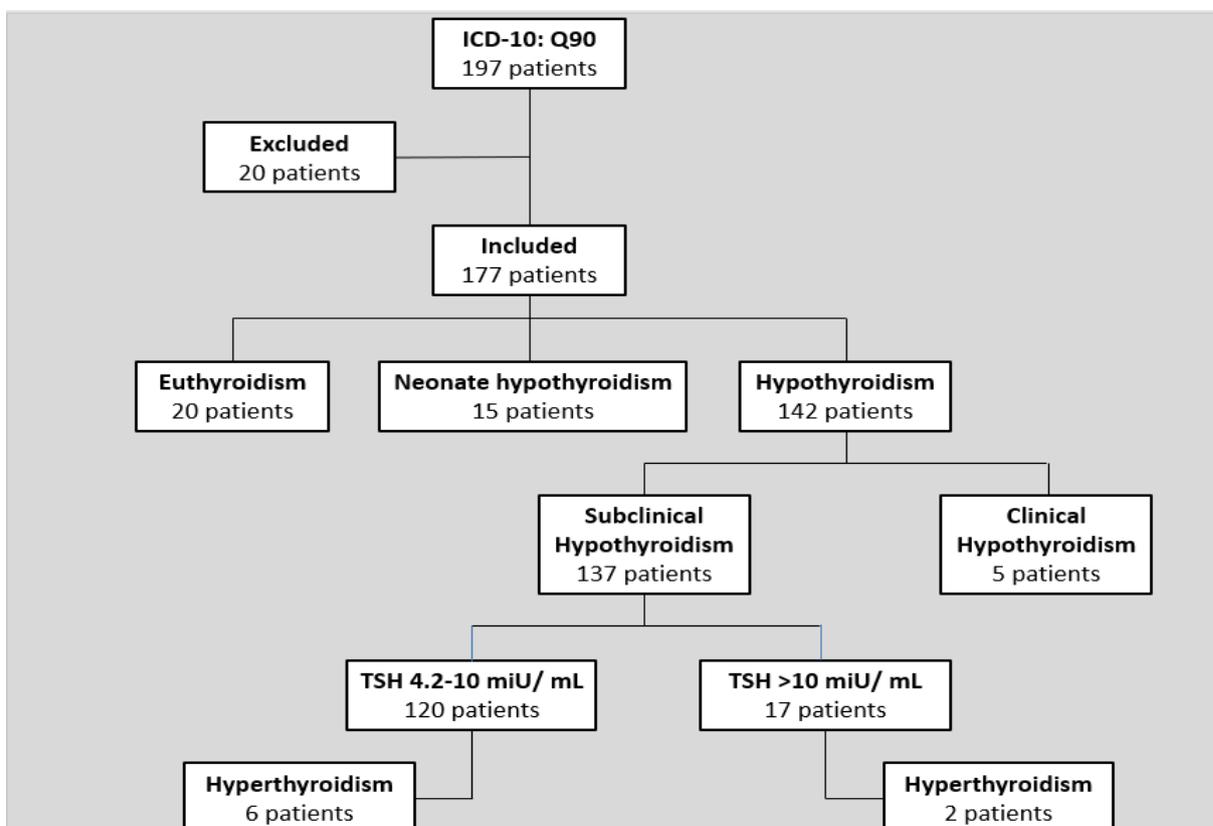


Figure 1: DS patients evaluated and classifications according to the thyroid function assessment.

Table 1: Gender, genotype, comorbidities of DS patients evaluated.

Median Age (months; 95% CI)		80 (63-96) ¹		
		N	(%)	[95% CI] ²
Gender	Male	107/177	(60.4)	[52.8-67.7]
	Female	70/177	(39.6)	[32.3-47.2]
Genotype	Free trisomy	139/149	(93.3)	[88.0-96.7]
	Mosaic	3/149	(2.0)	[0.4-5.8]
	Translocation	7/149	(4.7)	[1.9-9.4]
Thyroid Dysfunction	Yes	157/177	(88.7)	[83.1-93.0]
	No	20/177	(11.3)	[7.0-16.9]
Thyroid autoimmunity	Positive	30/157	(19.1)	[13.3-26.1]
	Negative	127/157	(80.9)	[73.9-86.7]
Treatment	Yes	100/177	(56.5)	[48.8-63.9]
	No	77/177	(43.5)	[36.1-51.1]
Non-thyroid autoimmune disease	Primary immunodeficiency	15/177	(8.5)	[4.8-13.6]
	Alopecia	11/177	(6.2)	[3.1-10.9]
	Vitiligo	3/177	(1.7)	[0.3-4.9]
	Absent	148/177	(83.6)	[77.3-88.7]
Congenital heart disease	Yes	161/176	(91.5)	[86.3-95.1]
	No	15/176	(8.5)	[4.8-13.7]

¹ Shapiro-Wilk test for normality p <0.01; ² 95% CI : 95% confidence interval.

Table 2: Patients distribution according to the classification of thyroid dysfunction, age and hormonal profile at diagnosis.

Thyroid dysfunction		N (%) [95% CI]	Age at diagnosis (months) Median	TSH at diagnosis (μ IU /mL) Median	FT4 at diagnosis (ng/dl) Median
Neonatal hypothyroidism		15 (9.5) [5.4-15.3]	0.2 b	17.7 a	1.8 a
Subclinical hypothyroidism	TSH 4.2 - 10 μ IU / mL	120 (76.4) [69.0-82.8]	9 a	6 b	1.3 b
	TSH > 10 μ IU / mL	17 (10.8) [6.4-16.8]	6 a	14.6 a	1.2 b
Clinical hypothyroidism		5 (3.2) [1.0-7.3]	24 a	51.1 a	0.7 c
p-value ¹			<0.01	<0.01	<0.01

¹ p-value of Kruskal-Wallis test / Fisher's test adapted by Conover (1999) for non-parametric data; distinct letters in the columns indicate difference between groups; 95% CI : 95% confidence interval.

Table 3: Laboratory assessment and clinical evolution of patients with subclinical hypothyroidism (TSH 4.2-10 μ IU / mL).

Variable	Treated	Untreated	p-value ¹
	66/120 (55%)	54/120 (45%)	
Age at diagnosis Median in months (95%CI)	4 (3-7)	12(11-24)	<0.01
Normalized TSH Proportion [95%CI]	NA	45/54 83.3 % [70.7-92.1]	-
TSH at diagnosis (μ IU / mL) Median (95% CI)	6.6 (6.3-7)	5.2 (4.8-5.6)	<0.01
FT4 at diagnosis (ng / dL) Median (95% CI)	1.3 (1.2-1.4)	1.4 (1.3-1.4)	0.13
Height PC at diagnosis Median (95% CI)	46 (26-61)	44.5 (27-68)	0.46
Height PC in last evaluation Median (95% CI)	67 (50-78)	50 (37-68)	0.08
BMI PC at diagnosis Median (95% CI)	20 (6.7-35)	25 (11-48)	0.13
BMI PC in the last evaluation Median (95% CI)	43 (29-56)	43.5 (20-59)	0.42
Positive thyroid antibodies Proportion [95%CI]	13/62 21.0% [11.7-33.2]	8/50 16.0% [7.2-29.1]	-

¹p-value of the Mann-Whitney test; NA: not available; 95% CI: 95% confidence interval; PC: percentile; BMI: body mass index.

Supplementary Material

Supplement Table 1: Distribution by age , gender and presence of thyroid autoimmunity in patients with hypothyroidism and Down Syndrome.

Age		≤ 36m	> 36m	p-value ¹
Gender	Female Proportion [95%CI]	37/116 31.9 % [23.5-40.3]	23/41 56.1 % [40.9-71.3]	<0.01
	Male Proportion [95%CI]	79/116 68.1 % [59.6-76.5]	18/41 43.9 % [28.7-59.1]	
Antithyroid antibodies	Positive Proportion [95%CI]	14/108 13.0 % [7.3-20.8]	15/37 40.5 % [24.7-57.9]	<0.01
	Negative Proportion [95%CI]	94/108 87.0 % [79.2-92.7]	22/37 59.5 % [42.1-75.2]	

¹ p-value Chi-Square test for independence; 95% CI: 95% confidence interval.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, B. B. et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 9, p. 3663–3670, set. 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1903>

ÁLVAREZ CASAÑO, M.; LÓPEZ SIGUERO, J. P. Review of the natural course of subclinical hypothyroidism and study of its costs. **Endocrinología, Diabetes Y Nutrición**, v. 66, n. 9, p. 550–554, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2019.03.012>

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, v. 117, n. 6, p. 2290–2303, jun. 2006. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>

AMORIM, T. **Aspectos clínicos-demográficos da Síndrome de Down em serviço de referência na Bahia**. [s.l.] Universidade Federal da Bahia, 2002.

AMR, N. H. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, v. 89, n. 1, p. 132–139, 27 mar. 2018. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i1.7120>

AVERSA, T. et al. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 24, n. 4, p. 744–747, abr. 2014. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0452>

AVERSA, T. et al. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 41, p. 87, 11 nov. 2015. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0197-4>

AVERSA, T. et al. In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM**, v. 29, 21 jul. 2016. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0073>

AVERSA, T. et al. Epidemiological and clinical aspects of autoimmune thyroid diseases in children with Down's syndrome. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 44, 21 mar. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0478-9>

BERTAPELLI, F. et al. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, v. 164A, n. 3, p. 844–847, mar. 2014. <https://doi.org/10.1002/ajmq.a.36337>

BERTAPELLI, F. et al. Gráfico de referência do Índice de Massa Corporal para os indivíduos com síndrome de Down entre 2 e 18 anos de idade,. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 1, p. 94–99, fev. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.04.005>

BHOWMICK, S. K.; GRUBB, P. H. Management of multiple-antibody-mediated hyperthyroidism in children with Down's syndrome. **Southern Medical Journal**, v. 90, n. 3, p. 312–315, mar. 1997. <https://doi.org/10.1097/00007611-199703000-00009>

BULAK, H. Congenital Hypothyroidism in Child with Down syndrome - A Case Report. **Research in Pediatrics & Neonatology**, v. 4, 28 jan. 2020. <https://doi.org/10.31031/RPN.2020.04.000585>

BULL, M. J.; THE COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for Children With Down Syndrome. **PEDIATRICS**, v. 128, n. 2, p. 393–406, 1 ago. 2011. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>

CAMARGO, M. C. F. DE. Programa preventivo e interceptivo de maloclusões na primeira infância. **Odontopediatria na primeira infância**, p. 139–63, 1998.

CAMPOS, C.; CASADO, Á. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 142, n. 2, p. 113–119, ago. 2015. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.164218>

CAPALBO, D. et al. Cognitive Function in Children With Idiopathic Subclinical Hypothyroidism: Effects of 2 Years of Levothyroxine Therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 105, n. 3, 1 mar. 2020. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa046>

CARROLL, K. N. et al. Increase in Incidence of Medically Treated Thyroid Disease in Children With Down Syndrome After Rerelease of American Academy of Pediatrics Health Supervision Guidelines. **PEDIATRICS**, v. 122, n. 2, p. e493–e498, 1 ago. 2008. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3252>

CEBECI, A. N.; GÜVEN, A.; YILDIZ, M. Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 5, n. 2, p. 116–120, jun. 2013. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.884>

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Growth Charts for Children with Down Syndrome**, 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/growth-charts.html>>. Acesso em: 13 abr. 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1652>

CHIANG, J. L. et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 41, n. 9, p. 2026–2044, 1 set. 2018. <https://doi.org/10.2337/dci18-0023>

CLARET, C. et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. **Pediatric Research**, v. 73, n. 5, p. 674–678, maio 2013. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.26>

CLARET, C.; CORRETER, J. M.; GODAY, A. Hypothyroidism and Down's syndrome. **International Medical Review on Down Syndrome**, v. 17, n. 2, p. 18–24, maio 2013. [https://doi.org/10.1016/S2171-9748\(13\)70035-7](https://doi.org/10.1016/S2171-9748(13)70035-7)

DAMLE, N.; DAS, K.; BAL, C. Graves' disease in a Down's syndrome patient responds well to radioiodine rather than antithyroid drugs. **Journal of pediatric endocrinology**

& metabolism: JPEM, v. 24, n. 7–8, p. 611, 2011. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.257>

DE LUCA, F. et al. Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. **European Journal of Endocrinology**, v. 162, n. 3, p. 591–595, mar. 2010. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0751>

DIAS, V. M. A. et al. Avaliação etiológica da hipertirotrópinemia em crianças com síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 79–84, fev. 2005. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000100015>

DURVAL DAMIANI. **Endocrinologia na prática pediátrica – 3ª EDIÇÃO - Impresso**. 3ª ed. [s.l.] Manole, 2016.

ERGIN, Z. et al. Follow-up in children with non-obese and non-autoimmune subclinical hypothyroidism. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM**, v. 31, n. 10, p. 1133–1138, 25 out. 2018. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0095>

ERLICHMAN, I. et al. Thyroxine-Based Screening for Congenital Hypothyroidism in Neonates with Down Syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 173, p. 165–168, jun. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.039>

FARIA, C. D. C. et al. TSH neurosecretory dysfunction (TSH-nd) in Down syndrome (DS): low risk of progression to Hashimoto's thyroiditis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 628–631, nov. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800018>

FARQUHAR, J. W. Early-onset diabetes in the general and the Down's syndrome population. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 7615, p. 323–324, 9 ago. 1969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)90087-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90087-7)

FISHER, D. A. et al. Maturation of Human Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function and Control. **Thyroid**, v. 10, n. 3, p. 229–234, 1 mar. 2000. <https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.229>

FLIERS, E.; KALSBECK, A.; BOELEN, A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Beyond the fixed setpoint of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis. **European Journal of Endocrinology**, v. 171, n. 5, p. R197–R208, 1 nov. 2014. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0285>

FORD, G.; LAFRANCHI, S. H. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 28, n. 2, p. 175–187, mar. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>

GIMÉNEZ-BARCONS, M. et al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 193, n. 8, p. 3872–3879, 15 out. 2014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400223>

GIRO, E. M. A. et al. Síndrome de Down: aspectos de interesse para o Cirurgião dentista. **Rev. paul. odontol**, p. 19–22, 2008.

GODAY-ARNO, A. et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). **Clinical Endocrinology**, v. 71, n. 1, p. 110–114, jul. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.13652265.2008.03419.x>

GRABER, E. et al. Down Syndrome and Thyroid Function. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 41, n. 4, p. 735–745, dez. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.008>

GRUÑEIRO DE PAPPENDIECK, L. et al. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM**, v. 15, n. 9, p. 1543–1548, dez. 2002. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2002.15.9.1543>

GUARALDI, F. et al. Endocrine Autoimmunity in Down's Syndrome. **Endocrine Immunology**, v. 48, p. 133–146, 2017. <https://doi.org/10.1159/000452912>

HALL, B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. **Clinical Pediatrics**, v. 5, n. 1, p. 4–12, jan. 1966. <https://doi.org/10.1177/000992286600500102>

HINGH, Y. C. M. DE et al. Intrinsic Abnormalities of Lymphocyte Counts in Children with Down Syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 6, p. 744–747, 1 dez. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.022>

HUNTER, I. et al. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. **Archives of Disease in Childhood**, v. 83, n. 3, p. 207–210, 1 set. 2000. <https://doi.org/10.1136/adc.83.3.207>

IVARSSON, S. et al. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. **Acta Paediatrica**, v. 86, n. 10, p. 1065–1067, out. 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb14808.x>

JACOBS, P. A. et al. The somatic chromosomes in mongolism. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 7075, p. 710, 4 abr. 1959. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(59\)91892-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(59)91892-6)

JONKLAAS, J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. **Thyroid**, v. 24, n. 12, p. 1670–1751, dez. 2014. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>

KARIYAWASAM, D. et al. Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 83, n. 2, p. 126–131, 2015. <https://doi.org/10.1159/000370004>

KARLSSON, B. et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. **Archives of Disease in Childhood**, v. 79, n. 3, p. 242–245, 1 set. 1998. <https://doi.org/10.1136/adc.79.3.242>

KING, K.; O'GORMAN, C.; GALLAGHER, S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. **Irish Journal of Medical Science**, v. 183, n. 1, p. 1–6, mar. 2014. <https://doi.org/10.1007/s11845-013-0994-y>

KLEIN, A. H.; MELTZER, S.; KENNY, F. M. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. **The Journal of Pediatrics**, v. 81, n. 5, p. 912–915, nov. 1972. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80542-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80542-0)

KOCH, R.; SHARE, J.; GRALIKER, B. THE EFFECTS OF CYTOMEL ON YOUNG CHILDREN WITH DOWN'S SYNDROME (MONGOLISM): A DOUBLE-BLIND LONGITUDINAL STUDY. **The Journal of Pediatrics**, v. 66, p. 776–778, abr. 1965. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(65\)80015-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(65)80015-4)

KOWALCZYK, K. et al. L-thyroxine Therapy and Growth Processes in Children with Down Syndrome. **Adv Clin Exp Med**, v. 22, n. 1, p. 8, 2013.

LÉGER, J. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 81, n. 2, p. 80–103, 2014. <https://doi.org/10.1159/000358198>

LEJEUNE, J. [Biochemical investigations and trisomy 21 (author's transl)]. **Annales De Genetique**, v. 22, n. 2, p. 67–75, jun. 1979.

LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. **Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De l'Academie Des Sciences**, v. 248, n. 11, p. 1721–1722, 16 mar. 1959.

LOBE, M. C. S. et al. Prevalência de doenças autoimunes em pacientes com síndrome de Down. **Revista da AMRIGS**, v. 57, p. 4, 2013.

LUTON, D. et al. Thyroid function in fetuses with down syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 78, n. 2, p. 88–93, 2012. <https://doi.org/10.1159/000341149>

MALT, E. A. et al. Health and disease in adults with Down syndrome. **Tidsskrift for Den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke**, v. 133, n. 3, p. 290–294, 5 fev. 2013. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.12.0390>

MARCHAL, J. P. et al. Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 12, p. E2722-2729, dez. 2014. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2849>

MENEZES FILHO, H. C. DE et al. Novel mutation in MCT8 gene in a Brazilian boy with thyroid hormone resistance and severe neurologic abnormalities. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 1, p. 60–66, fev. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000100008>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito**, 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201103_PCDT_Hipotireoidismo_CP_57.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E TEMÁTICA. **Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico**, 2016. Disponível em:

<file:///C:/Users/isabe/Zotero/storage/3SY3RFNT/Triagem%20Neonatal%20Biol%C3%B3gica%20Manual%20T%C3%A9cnico.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down**, 2013.

MURPHY, J. et al. Guidelines for the medical management of Irish children and adolescents with Down syndrome. **Irish Medical Journal**, v. 98, n. 2, p. 48–52, fev. 2005.

MYRELID, A. et al. Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)**, v. 98, n. 6, p. 1010–1013, jun. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01245.x>

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. **Overview | Thyroid disease: assessment and management | Guidance | NICE**, 2019. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>>. Acesso em: 12 abr. 2021

NICHOLSON, L. B. et al. Susceptibility to autoimmune thyroiditis in Down's syndrome is associated with the major histocompatibility class II DQA 0301 allele. **Clinical Endocrinology**, v. 41, n. 3, p. 381–383, set. 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02561.x>

NISHIHARA, R. M. et al. Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 339–343, out. 2006. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000500005>

NOBLE, S. E. et al. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. **Archives of Disease in Childhood**, v. 82, n. 1, p. 27–31, jan. 2000. <https://doi.org/10.1136/adc.82.1.27>

NUNES, M. T. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 6, p. 639–643, dez. 2003. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000600004>

O'GRADY, M. J.; CODY, D. Subclinical hypothyroidism in childhood. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, n. 3, p. 280–284, mar. 2011. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.181800>

PANICKER, V. et al. Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. **Clinical Endocrinology**, v. 68, n. 4, p. 652–659, abr. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03079.x>

PATTERSON, D.; COSTA, A. C. S. Down syndrome and genetics — a case of linked histories. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 2, p. 137–147, fev. 2005. <https://doi.org/10.1038/nrg1525>

PERERA, R. **Rehabilitación cognitiva de las personas con síndrome de Down: Perspectivas disciplinares de normalización**, 2013. Disponível em: <<http://revistadown.downcantabria.com/2013/09/01/rehabilitacion-cognitiva-de-las->

personas-con-sindrome-de-down-perspectivas-disciplinares-de-normalizacion/>. Acesso em: 13 abr. 2020

PIERCE, M. J.; LAFRANCHI, S. H.; PINTER, J. D. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. **Hormone research in paediatrics**, v. 87, n. 3, p. 170–178, 2017. <https://doi.org/10.1159/000457952>

RALLISON, M. L. et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. **The Journal of Pediatrics**, v. 86, n. 5, p. 675–682, maio 1975. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(75\)80350-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80350-7)

RIVKEES, S. A. CHAPTER 12 - Thyroid disorders in children and adolescents. In: SPERLING, M. A. (Ed.). . **Pediatric Endocrinology (Fourth Edition)**. [s.l.] Content Repository Only!, 2014. p. 444-470.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00021-4>

ROCHE COBAS BIOQUÍMICA. **Reference Intervals for Children and Adults**, 2009. Disponível em: <[http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/9239e9f7863c35cec1256c220029b5ed/\\$FILE/Reference%20Ranges%20Thyroid_6_en_1145213.pdf](http://193.191.178.147/Mithras/Analyses.nsf/ecbed47964dbd5b9c1256cc6003eb951/9239e9f7863c35cec1256c220029b5ed/$FILE/Reference%20Ranges%20Thyroid_6_en_1145213.pdf)>. Acesso em: 7 jan. 2021

ROCHE COBAS BIOQUÍMICA. **Elecsys® Anti-TSHR**, 2011. Disponível em: <<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-tshr.html>>. Acesso em: 6 abr. 2021

SARICI, D. et al. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 38, p. 44, 17 set. 2012. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-44>

SHARAV, T. et al. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. **American Journal of Diseases of Children (1960)**, v. 145, n. 2, p. 172–175, fev. 1991. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1991.02160020064018>

SHARAV, T.; COLLINS, R. M.; BAAB, P. J. Growth Studies in Infants and Children With Down's Syndrome and Elevated Levels of Thyrotropin. **American Journal of Diseases of Children**, v. 142, n. 12, p. 1302–1306, 1 dez. 1988. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150120056040>

SILVA, M. DE F. M. C.; KLEINHANS, A. C. DOS S. Cognitive processes and brain plasticity in Down Syndrome. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 12, n. 1, p. 123–138, abr. 2006. <https://doi.org/10.1590/S1413-65382006000100009>

SIMPSON, T.; RAPAPORT, R. Update on Some Aspects of Neonatal Thyroid Disease. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 2, n. 3, p. 95–99, set. 2010. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i3.95>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA. **Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal**, 2018. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21369c-DC_Hipotireoidismo_Congenito.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2021

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GENÉTICA. **Atualização das Diretrizes de Atenção à Saúde de Pessoas com Síndrome de Down**, 20 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sbp-divulga-documento-com-atualizacao-das-diretrizes-de-atencao-a-saude-de-pessoas-com-sindrome-de-down/>>. Acesso em: 10 abr. 2020

STAGI, S. et al. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 44, n. 4, p. 517–520, abr. 2005. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh531>

SZINNAI, G. Clinical Genetics of Congenital Hypothyroidism. **Paediatric Thyroidology**, v. 26, p. 60–78, 2014. <https://doi.org/10.1159/000363156>

TENENBAUM, A. et al. Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 78, n. 2, p. 113–118, 2012. <https://doi.org/10.1159/000342075>

TIROSH, E. et al. Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function. **American journal of mental retardation: AJMR**, v. 93, n. 6, p. 652–656, maio 1989.

TRUMPF, C. et al. Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Concentration at Birth in Belgian Neonates and Cognitive Development at Preschool Age. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9018–9032, 2 nov. 2015. <https://doi.org/10.3390/nu7115450>

TRUMPF, C. et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, n. 12, p. 1100–1106, dez. 2016. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310006>

UNAL, E. et al. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 9, n. 2, p. 144–149, 1 jun. 2017. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3719>

VAN TROTSENBURG, A. S. P. et al. The Effect of Thyroxine Treatment Started in the Neonatal Period on Development and Growth of Two-Year-Old Down Syndrome Children: A Randomized Clinical Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 6, p. 3304–3311, jun. 2005. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0130>

VAN TROTSENBURG, P. 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: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 31, n. 3, p. 387–419, mar. 2021. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>

VARADKAR, S.; BINEHAM, G.; LESSING, D. Thyroid screening in Down's syndrome: current patterns in the UK. **Archives of Disease in Childhood**, v. 88, n. 7, p. 647–647, 1 jul. 2003. <https://doi.org/10.1136/ad.88.7.647>

WASNIEWSKA, M. et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with graves' disease. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 73, n. 6, p. 473–476, 2010. <https://doi.org/10.1159/000313395>

WAUGH, K. A. et al. Mass Cytometry Reveals Global Immune Remodeling with Multi-lineage Hypersensitivity to Type I Interferon in Down Syndrome. **Cell reports**, v. 29, n. 7, p. 1893- 1908.e4, 12 nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.038>

ZHU, J. L. et al. Survival among people with Down syndrome: a nationwide population-based study in Denmark. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, v. 15, n. 1, p. 64–69, jan. 2013. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.93>

ZWAVELING-SOONAWALA, N. et al. Fetal Environment Is a Major Determinant of the Neonatal Blood Thyroxine Level: Results of a Large Dutch Twin Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 6, p. 2388–2395, jun. 2015. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1429>

ZWAVELING-SOONAWALA, N. et al. Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 5, p. 505–513, 1 maio 2017. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0858>

ANEXO 1*Quadro 1. Sinais cardinais de Hall*

Perfil facial achatado
Reflexo de Moro diminuído
Hipotonia
Hiperflexibilidade das articulações
Fendas palpebrais oblíquas
Pele redundante na nuca
Displasia da pelve (Raio X)
Displasia da falange média do 5º quirodáctilo
Orelhas pequenas e arredondadas
Prega palmar única

Fonte: Hall, 1966

ANEXO 2

Modelo de registro de dados dos pacientes com Síndrome de Down

- Iniciais do nome do paciente;
- Data de nascimento;
- Gênero;
- Variação genética da SD;
- Presença de cardiopatia (resultado de ecocardiograma);
- Momento da coleta (idade do paciente) e número de observações:
 - TSH/ T4L/ TRAB/ Anti-TPO/ Anti-TG;
- Ultrassonografia de tireoide;
- Idade da normalização dos resultados dos exames;
- Dados de consulta ambulatorial (momento da alteração laboratorial e na última consulta):
 - Peso;
 - Estatura;
 - IMC;
 - Uso contínuo de medicamentos;
 - Sinais/sintomas compatíveis com alteração da função tireoidiana;
- Antecedentes familiares de doença tireoidiana;
- Antecedentes pessoais de doenças autoimunes não tireoidianas;
- Tempo de seguimento no serviço.

ANEXO 3**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL
LEGAL PARA PACIENTE COM SÍNDROME DE DOWN**

Considerando a sua condição de responsável legal pelo paciente

apresentamos este convite e solicitamos o seu consentimento para que ele(a) participe da pesquisa intitulada “Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com Síndrome de Down”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Isabela Cristina Borges Rossi e Dra. Débora Cristiane Gomes.

Nesta pesquisa nós estamos buscando conhecer o perfil das doenças tireoidianas e a associação destas doenças com as características dos pacientes com Síndrome de Down acompanhados no Hospital de Clínicas de Uberlândia.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Isabela Cristina Borges Rossi durante as consultas em ambulatório de Pediatria, antes da coleta dos dados.

Na participação do(a) _____ sob sua responsabilidade, ele(a) não será submetido a medidas intervencionistas. Avaliaremos através de prontuários manuais e eletrônicos os dados e resultados de exames que já fazem parte da consulta do paciente com Síndrome de Down, como idade, peso, resultados de exames de sangue e imagem. Esses exames já são solicitados tradicionalmente nas consultas de rotina desses pacientes conforme os protocolos de cuidados. Portanto nenhum paciente será submetido a realização de exames com o único fim de utilizar os resultados neste trabalho.

Em nenhum momento, nem ele(a) nem você serão identificados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a identidade dele(a) e a sua serão preservadas.

Nem ele(a) nem você terão gastos nem ganhos financeiros por participar na pesquisa.

O risco consiste em identificação do participante da pesquisa. Contudo, a equipe executora se compromete com o sigilo absoluto da identidade dos indivíduos participantes. Para minimizar o risco de identificação serão utilizados apenas as iniciais de cada nome, sem quaisquer outros dados pessoais que possam facilitar o

reconhecimento do paciente. Os benefícios serão indiretos, já que o estudo permitirá um maior conhecimento a respeito das disfunções tireoidianas nos pacientes portadores de Síndrome de Down em nossa região (Triângulo Mineiro), facilitando o manejo dessas doenças e permitindo melhor qualidade de vida aos pacientes recebidos no Hospital de Clínicas de Uberlândia.

A qualquer momento, você poderá retirar o seu consentimento para que a pessoa sob sua responsabilidade participe da pesquisa. Garantimos que não haverá coação para que o consentimento seja mantido nem que haverá prejuízo à pessoa sob sua responsabilidade. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos dados da pessoa sob sua responsabilidade da pesquisa.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida a respeito desta pesquisa, você poderá entrar em contato com Débora Cristiane Gomes, no telefone (34) 3218- 2136, Hospital de Clínicas de Uberlândia, Av. Pará, 1720, Uberlândia, Minas Gerais. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu, responsável legal por _____ consinto na sua participação na pesquisa citada acima, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do responsável pelo(a) participante da pesquisa

ANEXO 4



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Disfunção tireoidiana e doença autoimune da tireoide em pacientes com Síndrome de Down

Pesquisador: DEBORA CRISTIANE GOMES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 11448119.1.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.393.563

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise referente à Carta de respostas às pendências geradas no parecer consubstanciado número 11448119, de 04 de junho de 2019.

O estudo propõe determinar o perfil epidemiológico das doenças tireoidianas e a associação destas doenças com variáveis demográficas e clínicas em pacientes com Síndrome de Down, diagnosticados no HC da UFU entre julho de 2017 e setembro de 2018. Para realizar tal estudo, os pesquisadores avaliarão informações de pacientes, entre 0 e 25 anos, identificados como CID10 – Q90, por meio de registros do Sistema de Informação Hospitalar e de prontuários dos pacientes. Serão coletadas informações como idade, gênero, variação genética da SD, antecedentes de doença tireoidiana na família, uso de medicamentos, antecedente pessoal de doença autoimune e cardiopatia, resultados dos exames laboratoriais solicitados pelo médico assistente em protocolo de rotina, TSH, T4L, T4, T3, anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), anticorpo antitireoglobulina (anti-TG), ultrassonografia de tireoide, idade do diagnóstico de doença autoimune de tireoide e de disfunção tireoidiana, estatura, IMC e perímetro cefálico (PC). As informações serão avaliadas estatisticamente.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL:



Continuação do Parecer: 3.393.563

Determinar o perfil epidemiológico das doenças tireoidianas e a associação destas doenças com variáveis demográficas e clínicas em pacientes com Síndrome de Down acompanhados em Hospital Universitário da região do Triângulo Mineiro – Minas Gerais

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de disfunção tireoidiana e doença autoimune de tireoide em pacientes com SD;
- Verificar a presença de associação entre a presença de disfunção tireoidiana e/ou doença autoimune de tireoide e gênero, idade, outras doenças autoimunes, estatura, índice de massa corporal (IMC), presença de doença cardíaca e com sinais e sintomas nos pacientes com SD;
- Reconhecer o padrão de evolução das doenças tireoidianas em pacientes com SD;
- Verificar nesses pacientes a necessidade da investigação rotineira da presença de anticorpos contra antígenos tireoidianos como forma de detecção precoce da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

SEGUNDO OS PESQUISADORES:

RISCOS:

Levando em consideração que o trabalho tem como fonte de dados unicamente a análise de dados dos prontuários, não apresenta caráter intervencionista e a coleta de sangue para dosagem de função tireoidiana, bem como de autoanticorpos, já é realizada em nosso serviço, o possível risco é a identificação do participante da pesquisa. Contudo, a equipe executora se compromete com o sigilo absoluto da identidade dos indivíduos participantes. Para minimizar o risco de identificação serão utilizados apenas as iniciais de cada nome, sem quaisquer outros dados pessoais que possam facilitar o reconhecimento do paciente.

BENEFÍCIOS:

Os benefícios aos participantes são indiretos, já que o estudo permitirá um maior conhecimento a respeito das disfunções tireoidianas nos pacientes portadores de Síndrome de Down em nossa região (Triângulo Mineiro), facilitando o manejo dessas doenças e permitindo melhor qualidade de



Continuação do Parecer: 3.393.563

vida aos pacientes recebidos no Hospital de Clínicas de Uberlândia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências listadas no Parecer Consubstanciado seguem abaixo, bem como a resposta da equipe de pesquisa e a análise de atendimento ou não da pendência feita pelo CEP/UFU.

ANÁLISE DAS PENDÊNCIAS:

1- No caso do paciente estar internado ou ainda em acompanhamento ambulatorial, mesmo tratando-se de avaliação de prontuário, é necessário que se aplique o TCLE, termo de assentimento e TCLE para o responsável legal pelo menor. Tal conduta deve ser considerada no projeto completo e nos TCLE's.

- Resposta anterior dos pesquisadores: Para resolução dessa pendência, elaborado termo de consentimento para os responsáveis legais dos pacientes caso seja possível sua aplicação por manterem acompanhamento no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Optamos por elaborar para o responsável legal visto que pacientes com Síndrome de Down apresentam comprometimento de cognição. Os termos serão apresentados aos responsáveis pela pesquisadora Isabela Cristina Borges Rossi que, no momento, não faz parte da equipe de atendimento do ambulatório de Síndrome de Down. Abaixo está o termo de consentimento (anexado também no projeto detalhado).

=> Análise do CEP: Pendência PARCIALMENTE atendida

PENDÊNCIA MANTIDA: No termo de assentimento, substituir o termo "menor" por participante, já que a pesquisa avaliará protocolos de indivíduos de 0 a 25 anos.

- Nova Resposta dos pesquisadores: Resposta atualizada em 04/06/19 para pendência número 1: Substituímos o termo "menor" por "participante". Abaixo está o termo de consentimento (anexado também no projeto detalhado).

=> Análise final do CEP: pendência atendida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.



Continuação do Parecer: 3.393.563

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas e não foram encontrados, portanto, óbices éticos.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: julho/agosto de 2020.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo Participante da pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O Participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.



Continuação do Parecer: 3.393.563

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1303408.pdf	04/06/2019 22:06:50		Aceito
Outros	Pendencia_numero_1_ultima_atualizacao.docx	04/06/2019 22:04:39	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	04/06/2019 22:04:12	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	04/06/2019 22:03:51	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa.pdf	27/05/2019 18:33:49	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	19/05/2019 11:42:55	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	02/04/2019 23:01:10	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
Outros	Links.docx	25/02/2019 20:35:16	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito
Outros	Fichas.pdf	25/02/2019 20:30:48	DEBORA CRISTIANE GOMES	Aceito

Situação do Parecer:



Continuação do Parecer: 3.393.563

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 14 de Junho de 2019

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))