

UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**Análise do desempenho motor, cognitivo e de linguagem de
lactentes em tratamento para hipotireoidismo congênito**

Môyra Romero Patresi

2015

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MÓYRA ROMERO PATRESI

**ANÁLISE DO DESEMPENHO MOTOR,
COGNITIVO E DE LINGUAGEM DE
LACTENTES EM TRATAMENTO PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Metodista de Piracicaba, para obtenção do Título de Mestre em Fisioterapia. Área de concentração: Intervenção fisioterapêutica. Linha de pesquisa: Plasticidade Neuromuscular e Desenvolvimento Neuromotor: avaliação e intervenção fisioterapêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Castilho Cabrera Santos

PIRACICABA

2015

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Renato Patresi, pelo incentivo e paciência dia após dia. Obrigada por fazer dessa conquista, que parecia tão minha, ser tão nossa.

À toda minha família: minha mãe, Sônia Maria Aloia Romero, meu pai, Valdemir Romero, minha irmã, Scilla Aloia Romero Cargano, e meu sobrinho, Pietro Romero Cargano, que vinham me visitar nos momentos em que eu estava prestes a enlouquecer. Minha base e porto-seguro.

Às meninas da Clínica de Fisioterapia Romero & Romero Ltda., Daniela Laguna de Almeida, Marcela Eduarda Reimberg, Adriana Cristine Bordin dos Santos e Roberta Zuttin, que seguraram as pontas com tanto amor e dedicação na minha ausência. Estou voltando...

Aos meus alunos e coordenadora, Denise Cristina Zuzzi Mito, que entenderam essa fase. Todo conhecimento é para vocês!

À todo o grupo Grupo Interdisciplinar de Avaliação do Desenvolvimento Infantil (GIADI). Em especial a Dra. Maura Mikie Fukujima Goto, que com tanta humildade e dedicação me aconselhou e me ensinou tanto. À Vivian Dutra, pelos momentos de confiança. À Michelle P.C. do Ouro que se tornou uma grande companheira de pesquisa. E ao CIPED/ FCM/ Unicamp.

À minha orientadora, Profa. Dra. Denise Castilho Cabrera Santos, que em meio a uma explosão de acontecimentos se fez tão presente.

À CAPES - PROSUP que me concedeu a bolsa para eu desenvolver a pesquisa. E à todas as famílias e suas crianças que participaram do estudo.

À toda atenção de Cristiane R. C. Pellegrini e Angelise Sallera Bongagna.

À professora Maria Imaculada de Lima Montebelo, que com seu jeito HUMANO, me ensinou além da bioestatística.

E a minha irmã de coração, Silvana Neves Lara, por ter certeza que toda conquista minha, é sua também.

“Sei que o meu trabalho é uma gota no oceano, mas sem ele, o oceano seria menor...”

“Deus não perguntará quantas coisas boas você fez na vida e sim, quanto Amor você colocou naquilo que fez.”

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

O hipotireoidismo congênito (HC) é causado pela deficiência de hormônios tireoidianos (HT) e, se não adequadamente tratado, leva a alterações no desenvolvimento infantil. Estudos apontam para a influência da idade de início do tratamento e da gravidade do HC no desenvolvimento infantil, levando a alterações cognitivas, de linguagem e motoras, mesmo em indivíduos tratados adequadamente. Desta forma, o estudo investigou se lactentes com HC diagnosticados e acompanhados em um serviço de referência em triagem neonatal, estão em maior risco para atraso no desenvolvimento (motor, cognitivo e linguagem) do que pares sem HC. A investigação envolveu ainda a estratificação do grupo HC quanto a idade de início de tratamento e quanto ao nível de TSH confirmatório, um indicador de gravidade da doença. Realizado um estudo transversal, caso-controle, no qual foram avaliados 126 lactentes (77 casos-índice e 49 controles), acompanhados em um serviço de referência em triagem neonatal. A escala de triagem Bayley III foi utilizada para avaliar o desempenho infantil, categorizado em competente (baixo risco para atraso no desenvolvimento) ou não competente (algum risco e indicativo de risco para atraso no desenvolvimento). Os resultados indicaram que lactentes com HC estão em maior risco para desempenho não competente para cognição, linguagem receptiva, motricidade fina e motricidade grossa, quando comparados a lactentes sem HC; ficando mais evidente esse risco naqueles lactentes com indicativo de HC mais grave (TSH>30 μ UI/L no exame confirmatório) para cognição (OR=5,64; p=0,01), linguagem receptiva (OR=14,68; p=0,000), motricidade fina (OR=8,25; p=0,000) e motricidade grossa (OR=5,00; p=0,011). Os achados indicam que o nível de TSH no exame confirmatório pode ser um bom indicador para identificação de lactentes com HC com maior chance de desempenho não competente para cognição, linguagem receptiva e motricidade. O monitoramento do desenvolvimento, a detecção precoce de atrasos e os programas de intervenção são particularmente importantes para os lactentes com HC.

Palavras-chave: hipotireoidismo congênito, triagem neonatal, desenvolvimento infantil, fisioterapia.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism (CH) is caused by thyroid hormone deficiency and, if not adequately treated, leads to abnormal child development. Studies report the influence of age at the onset of treatment and CH severity on child development, leading to cognitive, language and motor impairment even in adequately treated individuals. Thus, the study investigated whether infants diagnosed with HC and treated at a referral center for neonatal screening, are at greater risk of delayed development (motor, cognitive and language) than without HC pairs. The research also involved the stratification of the HC group by age at the onset of treatment and the level of confirmatory TSH, an indicator of disease severity. A cross-sectional study, case-control was carried out, which evaluated 126 infants (77 index cases and 49 controls), followed at a neonatal screening reference center. The Bayley III screening scale was employed to assess development, which was categorized as competent (low risk of delayed development) or not competent (some risk or indication of delayed development). Infants with CH were at greater risk for not competent performance in comparison to those without CH. The risk was even greater among those with indications of more severe CH (confirmatory TSH>30 μ UI/L) for cognition (OR=5.64; p=0.01), receptive language (OR=14.68; p=0.000), fine motor skills (OR=8.25; p=0.000) and gross motor skills (OR=5.00; p=0.011). The findings indicate that TSH level during the confirmatory exam may be a good indicator for the identification of infants with CH who have a greater chance of not competent performance regarding cognition, receptive language and motor skills. Developmental follow up, early detection of delayed development and intervention programs are particularly important for infants with CH.

Key words: Congenital hypothyroidism, neonatal screening, child development, physical therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	22
3 METODOLOGIA	23
3.1 Desenho do Estudo	23
3.2 Seleção dos grupos de estudo e casuística	24
3.3 Instrumentos para coleta de dados	27
3.4 Procedimento Experimental	29
3.5 Variáveis e Conceitos	31
3.6 Tratamento dos Dados	35
4 RESULTADOS	36
4.1 Características dos grupos estudados	36
4.2 Características do grupo HC estratificado	37
4.3 Questão de pesquisa 1	40
4.4 Questão de pesquisa 2	42
4.5 Questão de pesquisa 3	45
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXO	72

1 INTRODUÇÃO

A fisioterapia bem como outras áreas que atuam nas alterações do desenvolvimento infantil, desempenham papel central na avaliação e intervenção em populações com graves problemas no desenvolvimento como a paralisia cerebral, malformações do sistema nervoso (SN), síndrome de Down, entre outras. Menos usual, porém não menos importante, é a atuação em populações não gravemente comprometidas, mas que estão em maior risco para restrição do seu potencial de desenvolvimento. Exemplos são crianças com doenças relativamente raras, porém com alto potencial de afetar o desenvolvimento infantil, se não identificadas e tratadas oportunamente, como o hipotireoidismo congênito (HC).

O HC é o distúrbio endócrino congênito mais frequente (ocorre em cerca de 1:3.500 nascidos vivos), e se caracteriza pela produção inadequada ou ausente de hormônios da tireoide, o que leva a uma diminuição generalizada dos processos metabólicos (American Academy of Pediatrics, 2006; Monte et al., 2006). Se não adequadamente tratada, a deficiência dos hormônios tireoidianos (HT), tetraiodotironina (T4) e triiodotironina (T3), implica em alterações graves do desenvolvimento (deficiência intelectual) e do crescimento da criança (American Academy of Pediatrics, 2006).

O suprimento de HT durante a gestação (materno e fetal) e pós-natal desempenham papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso, de forma que o momento e a gravidade da deficiência hormonal pode influenciar o processo de neurogênese, proliferação dendrítica, formação sináptica e de mielinização (Zoeller e Rovett, 2004, Kempers et al., 2006, Kempers et al. 2007, Williams 2008; Huo et al., 2011).

As manifestações clínicas no neonato são em geral ausentes ou inespecíficas, de forma que a triagem neonatal (teste do pezinho) é fundamental para a identificação e tratamento precoce do HC.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) preconiza a detecção do HC por meio da dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH) em sangue total coletado em papel filtro, e posterior exame confirmatório com dosagem de TSH no soro (Dora et al., 2010). A dosagem de TSH é considerada a forma mais sensível de detecção do HC primário, o tipo mais comum da doença e que ocorre por disfunções na tireoide. Tipicamente o neonato com HC primário apresenta elevação do hormônio estimulante da tireoide (TSH) no exame neonatal e confirmatório, acompanhado ou não de diminuição de T4. O HC secundário ou central é raro e causado por disfunção hipotalâmica ou pituitária (Léger et al., 2014).

Segundo consenso da Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics, 2006) para todas as crianças com HC, deve ser alcançada a condição de eutiroidismo o mais rapidamente possível por meio da terapia de reposição com HT. A Academia Americana de Pediatria preconiza o início do tratamento até a 2ª semana de vida. Entretanto a identificação de casos de alteração transitória dos HT e de casos com elevação discreta ou tardia do TSH continua controversa e desafiante, o que pode prolongar o tempo para confirmação diagnóstica e o início do tratamento. Se estes casos representam casos de HC transitório ou permanente, não é possível saber em idade precoce, de forma que o acompanhamento em serviço de referência em triagem neonatal é crítico para identificação e início de tratamento neonatal mais rapidamente possível.

Mesmo o tratamento acontecendo de forma precoce, é verificado uma grande influência do HC no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Estudos que acompanharam lactentes e crianças em fase escolar com diagnóstico de HC apontam para déficits no desempenho cognitivo e motor, podendo perdurar até a fase adulta, quando comparados a indivíduos sem HC (Weber et al., 2000, Boileau et al., 2004, American Academy of Pediatrics, 2006, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2010, Nascimento, 2011, Barone et al., 2013, Kempers et al., 2007, Huo et al., 2011, Gibim, 2012).

Tendo em vista o risco que o HC representa para o desenvolvimento infantil, é recomendado o monitoramento do desenvolvimento psicomotor e do desempenho acadêmico para todas as crianças com HC, em associação ao tratamento medicamentoso e acompanhamento clínico (American Academy of Pediatrics, 2006; Setian 2007, Léger et al. 2014). O que impulsionou o projeto-mãe onde se insere essa dissertação, a saber, Hipotireoidismo congênito (HC): avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (CNPq processo 478770/2012-0), conduzido por pesquisadores do Grupo Interdisciplinar de Avaliação do Desenvolvimento Infantil (GIADI).

O 1º estudo exploratório conduzido pelo GIADI, com a mesma população estudada, reportado no trabalho de Gibim (2012), apontou maior risco de atraso no desenvolvimento motor fino para lactentes com HC comparados a pares sem a doença. No entanto, o número restrito de participantes e a ampla faixa etária estudada (entre 2 e 42 meses), limitou a estratificação do grupo para inferências sobre influência da idade de início de

tratamento e gravidade do HC nos resultados do desenvolvimento. O presente estudo avança nessa investigação por meio do recrutamento no período de um ano, de lactentes em tratamento para HC, o que possibilitou o estudo de uma casuística maior, restrita aos primeiros 24 meses de vida e sem outros indicadores de saúde que pudessem restringir o potencial de desenvolvimento nesse período da vida.

Desta forma, essa pesquisa se ocupou da análise do desenvolvimento cognitivo, da linguagem e da motricidade de lactentes com HC, comparados a controles sadios sem HC, objetivando responder a três questões centrais de pesquisa:

- 1- Comparados a lactentes sadios, lactentes com HC e tratados, estão em maior risco para desempenho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição?
- 2- Comparados a lactentes sadios, lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal (até 28 dias) ou após o período neonatal, estão em maior risco para desempenho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição?
- 3- Comparados a lactentes sadios, lactentes com HC com níveis de TSH confirmatório até 30 μ UI/L ou acima de 30 μ UI/L, estão em maior risco para desempenho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição?

Acredita-se que sendo o prognóstico de crianças com HC dependente de múltiplos fatores (gravidade do HC, idade do diagnóstico e início do tratamento, entre outros) e que existem evidências na literatura de repercussões em longo prazo no desenvolvimento de indivíduos tratados na

infância, a hipótese do estudo é de que o grupo HC, com início do tratamento após 28 dias de vida e com valores de TSH em soro confirmatório acima de 30 $\mu\text{UI/L}$, estarão em maior risco para atraso no desenvolvimento motor, cognitivo e linguagem.

Hipotireoidismo Congênito – características e repercussões no sistema nervoso e no desenvolvimento infantil.

Estudos clínicos e experimentais demonstram que os HT são essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e conseqüentemente para adequado desenvolvimento infantil (Kempers et al., 2006, Williams, 2008, Veer et al., 2012). Williams (2008) verificou que os HT maternos são importantes e necessários para o desenvolvimento do sistema nervoso fetal e pós-natal e para a regulação da função neuropsicológica em crianças e adultos.

Estudos demonstraram a importância dos HT em períodos iniciais do desenvolvimento neurológico, indicando que o momento e a gravidade da insuficiência hormonal predizem o tipo e gravidade das alterações no desenvolvimento (Zoeller e Rovett, 2004, Kempers et al., 2006, Kempers et al. 2007, Huo et al., 2011).

Em cada período do desenvolvimento fetal, os HT influenciam diferentes processos do desenvolvimento do SNC, como caracterizado na tabela 1.

Tabela 1 – Influência dos HT no desenvolvimento do sistema nervoso.

Períodos do Desenvolvimento Fetal	Desenvolvimento do SNC
1º trimestre gestacional	Proliferação neuronal Migração dos neurônios ao córtex cerebral, hipocampo e eminência ganglionar medial (interneurônios GABAérgicos)
2º trimestre gestacional	Processo de neurogênese Migração de neurônios Crescimento axonal Brotamento dendrítico e sinaptogênese Diferenciação das células da glia, migração e mielinização
3º trimestre gestacional	Migração das células granulares no giro denteado do hipocampo e cerebelo, células piramidais no córtex e células de Purkinje no cerebelo Gliogênese Contínua mielinização
Período Pós-Natal	Mielinização e Sinaptogênese

Fonte: Williams, 2008.

É visto, também, que a insuficiência hormonal pré-natal contribui para limitações nas habilidades visuais, motoras (incluindo oromotoras e visuomotoras). Enquanto a deficiência hormonal pós-natal está associada a déficits sensório-motores e de linguagem, que se estendem para a infância com limitações de linguagem, motricidade fina, processamento auditivo, atenção e memória (Zoeller e Rovett, 2004).

Com isso, a deficiência dos HT presentes no HC, levam a deficiência intelectual grave, falência do crescimento e distúrbios neurológicos como ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes e perda auditiva (Nascimento, 2011, Barone et al., 2013). Isto é, lesões irreversíveis no SNC, com prejuízo para o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) (Weber et al., 2000, Setian, 2007, Maciel et al., 2013).

Sinais clínicos no período neonatal são de difícil evidência, tendo em vista que o neonato se apresenta, em geral, assintomático ou pouco sintomático, com características de desenvolvimento neuropsicomotor de um bebê sadio, o que justifica os esforços para a triagem dessa patologia, visando um diagnóstico precoce e tratamento efetivo (Nascimento, 2011).

Desde a década de 1960, com objetivo de prevenir a deficiência intelectual e agravos à saúde do recém-nascido (RN), a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a implementação dos programas populacionais de triagem neonatal (TNN) e o HC foi uma das primeiras doenças incluídas nos programas de triagem.

No Brasil, em 1992 foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) a triagem neonatal (Portaria GM/MS n.º 22, de 15 de Janeiro de 1992). Essa legislação determinou a obrigatoriedade do teste em todos os recém-nascidos (RN) vivos, incluindo a avaliação para fenilcetonúria e HC (Brasil, Ministério da Saúde, 2004). Em 2001, o Ministério da Saúde, instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN (Portaria GM/MS n.º 822, de 6 de junho de 2001), criando em todos os estados e Distrito Federal o Serviço

de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), para diagnóstico, acompanhamento e tratamento das crianças triadas.

O PNTN foi instituído para a investigação de doenças detectáveis ao nascimento, com manifestações clínicas precoces pouco evidentes, passíveis de tratamento, com objetivo de redução das complicações ao longo da vida (Brasil, Ministério da Saúde, 2004). A triagem neonatal é uma das estratégias que compõem ações de atenção primária para neonatos e lactentes, assim como a amamentação e imunização (Büyükgemiz, 2013).

O teste do pezinho, assim chamado o exame da triagem neonatal, deve ser realizado 48 horas após o nascimento (antes disso, o bebê sofre influência dos hormônios tireoidianos maternos) e antes de 5 a 7 dias de vida. O início do tratamento medicamentoso (reposição de tiroxina - T4), em caso de confirmação do HC, deve ocorrer no prazo de duas semanas, com acompanhamento por tempo indeterminado (Brasil, Ministério da Saúde, 2004, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2005, Nascimento, 2011, Barone et al., 2013).

A Academia Americana de Pediatria (2006) também afirma que para se obter resultados melhores no crescimento e desenvolvimento desses indivíduos com diagnóstico de HC, a terapia com reposição de T4 deve começar nas duas primeiras semanas de vida.

Weber et al. (2000) e Boileau et al. (2004) verificaram que crianças com HC tratadas antes de 30 dias, apresentavam índices cognitivos equivalentes a pares sem HC, o que não verificaram para àquelas que iniciaram o tratamento após esse período. Corroborando com os achados de

Nascimento (2011) e Barone et al. (2013) quanto a relação da precocidade do tratamento para um DNPM adequado.

Nesse estudo de Boileau et al. (2004), não foi encontrado correlação entre o desempenho infantil e a gravidade da doença, como encontrado no estudo de Weber et al. (2000) e pelo grupo de Kempers e colaboradores (2007).

Kempers e colaboradores (2007) compararam e analisaram indivíduos com HC que iniciaram o tratamento com 20 e 28 dias de vida. Com a pretensão de verificar melhora no desenvolvimento motor e cognitivo das crianças que iniciaram o tratamento mais precocemente, a pesquisa demonstrou associação apenas entre a gravidade do HC (determinada pela quantidade de medicamento prescrito) e a pontuação nos testes motores e cognitivos, sem relação com a idade de início de tratamento.

Mais estudos apontam para a influência da gravidade da doença no DNPM de indivíduos com HC.

No relato da Academia Americana de Pediatria (2006) foi verificado que a resposta cognitiva adequada para o indivíduo com HC, em longo prazo, depende tanto da terapia de reposição hormonal adequada quanto da idade de início de tratamento pós-natal, principalmente para os casos de HC grave. Lactentes que não tiveram seus níveis de TSH e T4 livre normalizados no primeiro ano de vida (sendo isso esperado no primeiro mês após o início da reposição hormonal), apresentavam valores de QI mais baixos do que lactentes com nível de T4 livre normalizado no tempo ideal. Durante o tratamento

medicamentoso, quatro ou mais episódios de aumento de TSH ($>5 \mu\text{UI/L}$), depois de 6 meses de idade, foram associados com atraso escolar.

Kempers e colaboradores (2006) encontraram déficits motores e cognitivos em uma população de crianças com 10 anos de idade, identificadas com HC. Os déficits funcionais se relacionaram com a gravidade do HC e com o declínio hormonal logo após o nascimento, quando o lactente não está mais sob a influência e proteção dos HT maternos.

Huo et al. (2011), verificaram que lactentes com HC grave obtiveram menor pontuação no QI, quando comparados ao grupo de HC moderado e leve, e grupo controle. Tal comprometimento intelectual foi justificado pela deficiência dos HT durante a gestação, com consequentes danos cerebrais irreversíveis.

Em um estudo de Veer et al. (2012), crianças com 10 anos de idade, com diagnóstico precoce de HC, avaliadas quanto a qualidade de vida e autoestima, quociente de inteligência e habilidades motoras, demonstraram impacto negativo do HC nas suas vidas, principalmente em relação ao seu desempenho motor e cognitivo.

Os estudos citados (Academia Americana de Pediatria et al., 2006; Kempers et al., 2006; Huo et al., 2011; Veer et al., 2012) ressaltam a importância do tratamento precoce através da reposição hormonal para indivíduos identificados com HC, mas, também, a influência da gravidade da doença no prognóstico do desenvolvimento infantil.

No Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) onde foi desenvolvido o presente estudo, o ponto de corte de $30 \mu\text{UI/L}$ para o nível

sérico de TSH confirmatório é considerado um indicador de gravidade. O mesmo define o momento em que será suspenso o tratamento para investigação da etiologia do HC (definida através da cintilografia e ultrassonografia da tireoide) e para dosagem de TSH e T4 livre (Figura 1) (Goto *in* Medeiros-Neto, 2013).

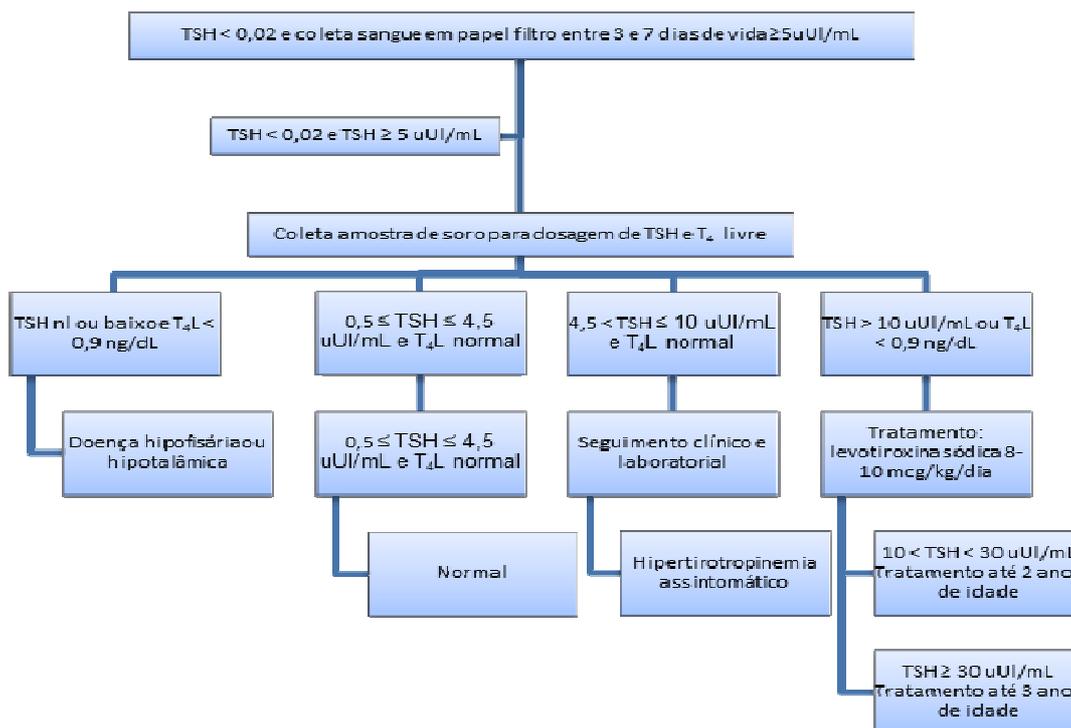


Figura 1 – Fluxograma do Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Universidade

Estadual de Campinas – Hipotireoidismo Congênito.

Fonte: Goto *in* Medeiros-Neto, 2013.

Desta forma, utilizou-se nesse estudo o valor de TSH confirmatório, em adição a início de tratamento do tratamento para investigar associação de risco de atraso no desenvolvimento infantil.

Considerando, segundo a presente revisão, que o desenvolvimento psicomotor de indivíduos com HC é influenciado pela idade

de início de tratamento e pela gravidade da doença; este estudo trará contribuições ao conhecimento existente ao investigar o desempenho infantil, nos domínios da cognição, linguagem e motricidade, de lactentes com HC considerando a idade de início de tratamento (no período neonatal ou após), considerando um indicador de gravidade (TSH confirmatório até 30 μ UI/L ou acima de 30 μ UI/L), e a comparação desses a pares sem a doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar e comparar o desempenho nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade de lactentes com hipotireoidismo congênito (HC) com controle sem HC.

2.2 Objetivos Específicos

1- Investigar associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes com HC e sem HC.

2- Investigar associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes sadios e lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal (até 28 dias) ou após o período neonatal.

3- Investigar associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes sadios e lactentes com HC com níveis de TSH confirmatório até 30 μ UI/L ou acima de 30 μ UI/L.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Este estudo está vinculado a um projeto-mãe intitulado “Hipotireoidismo congênito: avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor”, que tem como objetivo geral avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) de crianças com HC acompanhadas em ambulatório multidisciplinar do SRTN/UNICAMP e compará-las a um grupo controle. Trata-se de projeto decorrente de parceria entre o Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPG-Ft) da Faculdade de Ciências da Saúde (FACIS) da Unimep e o Grupo Interdisciplinar de Avaliação do Desenvolvimento Infantil (GIADI) da Faculdade de Ciências Médica (FCM) da Unicamp. Projeto aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos (CEP/Unicamp: 1008/2011- em Anexo) e financiado pelo CNPq Edital 14/2012 (Processo: 478770/2012-0).

Caracteriza-se como um estudo transversal, tipo caso-controle onde todas as medições são feitas em uma única ocasião. Seleciona-se uma amostra de uma população de pacientes com desfecho (caso índice) e outra amostra de uma população sem o desfecho (controle); comparando os níveis das variáveis preditoras nas duas amostras para determinar quais delas estão associadas ao desfecho. Assim é possível inferir causa e efeito a partir das associações entre as variáveis definidas, com base em diversas fontes (Newman et al., 2003).

3.2 Seleção dos grupos de estudo e casuística

Foram selecionados lactentes (até 24 meses de idade) com HC (grupo caso índice), no período de março de 2013 a fevereiro de 2014, acompanhados nos ambulatórios de hipotireoidismo congênito do Hospital de Clínicas da Unicamp e comparados a uma coorte de lactentes (até 24 meses de idade) sem HC (grupo controle) frequentadores de creches municipais de Piracicaba-SP ou de lactentes sem fatores de risco para o desenvolvimento que compareceram para realização da Triagem Auditiva Neonatal (Teste de Emissões Otoacústicas ou “Teste da Orelhinha”) no Centro de Estudos e Pesquisas em Reabilitação “Prof. Dr. Gabriel Porto” (CEPRE/FCM/UNICAMP).

As famílias foram convidadas a participar da pesquisa no dia da consulta agendada no ambulatório de HC, em visita às creches municipais de Piracicaba ou no dia do “Teste da Orelhinha” no CEPRE.

Critérios de inclusão

- Lactentes com HC acompanhados nos ambulatórios de Hipotireoidismo Congênito do Hospital de Clínicas da Unicamp;
- Lactentes residentes na área de abrangência do SRTN/UNICAMP (municípios da DRS de Campinas, de São João da Boa Vista e de Piracicaba);
- Lactentes nascidos a termo (≥ 37 semanas de idade gestacional) e com peso ao nascer ≥ 2500 gramas;

- Lactentes sem HC (relatado por anamnese) frequentadores de creches municipais de Piracicaba-SP;
- Lactentes sem HC (relatado por anamnese) e sem alterações auditivas (passaram no Teste de Emissões Otoacústicas ou “Teste da Orelhinha”) que compareceram para a Triagem Auditiva Neonatal no CEPRE;
- Lactentes cujos pais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido informado.

Critérios de Exclusão

- Lactentes com indicadores de risco para atraso no desenvolvimento neuropsicomotor como síndromes genéticas, malformações ou infecções congênitas, prematuridade, baixo peso ao nascer, anóxia neonatal de acordo com histórico neonatal, entre outros.
- Lactentes com qualquer fator de risco para surdez segundo *Joint Comitee on Infant Hearing* (2007 apud Frederico, 2013) que fosse associado também ao risco para o desempenho neuropsicomotor.
- Lactentes com atraso no desenvolvimento inseridos em programas de (re) habilitação.

Critérios de Descontinuidade

- Desistência do responsável durante a pesquisa.

Casuística

No período do estudo foram recrutados 179 lactentes (113 lactentes com HC e 66 lactentes controle, sem HC). Da casuística inicial foram excluídos lactentes que apresentaram comorbidades ou fatores de risco para o desenvolvimento, como: Trissomia 21, baixo peso ao nascimento (peso menor que 2500g), prematuridade (IG menor que 37 semanas), toxoplasmose congênita, internação em UTI neonatal, anóxia neonatal de acordo com histórico neonatal, mãe com hipotireoidismo não tratado na gestação e mãe com hipertensão arterial sistêmica na gestação.

Compuseram a casuística final do estudo 126 lactentes: 77 com HC (casos índice) e 49 lactentes sem HC (controles). Desta forma, para responder aos objetivos específicos da pesquisa e para análise de dados, os indivíduos foram divididos quanto a presença ou não de HC; quanto a idade de início de tratamento medicamentoso; e, quanto a gravidade da doença, considerando como indicador o nível sérico de TSH no exame confirmatório (Tabela 2).

Tabela 2: Composição dos grupos de estudo e casuística.

Quanto a presença ou não de HC	<p>Objetivo 1 - Investigar associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes com HC e lactentes sem HC:</p> <ul style="list-style-type: none">• GHC: grupo de lactentes com HC; (n=77)• GC: grupo controle, lactentes sem HC; (n=49)
Quanto a idade de início de tratamento medicamentoso	<p>Objetivo 2 - Investigar associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes sadios e lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal (até 28 dias) ou após o período neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none">• $GHC \leq 28DIAS$: lactentes com HC, que iniciaram o tratamento no período neonatal (até 28 dias); (n=46)• $GHC > 28DIAS$: lactentes com HC, que iniciaram o tratamento com

	idade superior a 28 dias; (n=31)
	<ul style="list-style-type: none"> • GC: grupo controle, lactentes sem HC; (n=49)
Quanto a gravidade do HC	<p>Objetivo 3 - Investigar associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes sadios e lactentes com HC com níveis de TSH confirmatório até 30 μUI/mL ou acima de 30 μUI/mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSH\leq30: lactentes com HC, que apresentaram nível de TSH no exame confirmatório até 30μUI/L; (n=51) • TSH>30: lactentes com HC, que apresentaram nível de TSH no exame confirmatório acima que 30μUI/L; (n=26) • GC: grupo controle, lactentes sem HC; (n=49)

3.3 Instrumentos para coleta de dados

Escala de triagem das *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* – 3ª edição (*BSITD – III*)

É um teste para avaliação individual de crianças com 1 a 42 meses de idade. Consiste em cinco escalas de avaliação: cognitiva, linguagem receptiva, linguagem expressiva, motora fina e motora grossa (Bayley, 2006a).

A escala cognitiva é composta de 33 itens para avaliar a atenção, novidade preferida e habituação, resolução de problemas, exploração e manipulação, o brincar, a relação com objetos, formação de conceito e outros aspectos do desenvolvimento cognitivo.

Na escala de linguagem da Bayley há 48 itens, sendo 24 itens para avaliar a comunicação receptiva por meio da acuidade auditiva (resposta para vozes, discriminação de sons e sua localização) e desenvolvimento do vocabulário (localização de objetos e imagens referidas, relação do vocabulário com desenvolvimento morfológico, bem como os pronomes). E também 24

itens para avaliar a comunicação expressiva: comunicação pré-verbal (balbucio, gesticulação, apontar), desenvolvimento do vocabulário (nomear objetos e figuras), desenvolvimento morfossintático (utilização de duas palavras, plural e tempo verbal) e referência social e compreensão verbal.

A escala motora é composta de 27 itens para avaliar a motricidade fina: preensão, interação visuo-motora, planejamento motor, velocidade motora e campo visual, alcance e manipulação de objeto; e de 28 itens para avaliar a motricidade grossa: componentes estáticos (controle postural sentado, em pé) e componentes dinâmicos (locomoção, coordenação, equilíbrio e planejamento motor).

A administração de todos os itens é padronizada (necessita de treinamento do avaliador), contendo material apropriado para a execução da mesma. Os itens de cada escala são sequenciais e o ponto de entrada (item inicial de avaliação) de cada escala está relacionado com a idade cronológica ou corrigida da criança.

A criança recebe pontuação de 0 ou 1 ponto em cada item, correspondendo a não realização ou realização da resposta esperada através de critérios pré-estabelecidos. Seguindo critérios de reversão e descontinuação, a pontuação final classifica a criança em três categorias de desempenho: “competente” (baixo risco para atraso no desenvolvimento); “risco emergente” (algum risco para atraso no desenvolvimento – requer avaliações subsequentes); e, “risco” (indicativo de risco para atraso no desenvolvimento).

3.4 Procedimento Experimental

Para a composição do grupo controle, as famílias foram convidadas a participar do estudo por meio de divulgação em escolas de educação infantil de Piracicaba-SP ou por meio de convite na data do comparecimento para Triagem Auditiva Neonatal no CEPRE/FCM/UNICAMP.

Para compor o grupo caso índice, as famílias foram convidadas a participar da pesquisa no dia da consulta agendada no ambulatório de HC.

As crianças cujos pais ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido e concordaram em participar voluntariamente da pesquisa passaram por uma avaliação de triagem do desempenho infantil (BSITD-III) envolvendo os aspectos da cognição, linguagem receptiva e expressiva, e desempenho motor fino e grosso.

As avaliações foram realizadas por integrantes do Grupo Interdisciplinar de Avaliação do Desenvolvimento Infantil (GIADI) com experiência na utilização das escalas Bayley em estudos científicos (Santos, Gabbard, Gonçalves, 2000; Lima et al. 2004; Goto et al. 2005; Campos et al. 2006; Campos et al. 2008; Baltieri et al. 2010; Souza et al. 2010; Arias et al. 2011). O grupo é constituído de forma interdisciplinar por pediatra, psicólogo, fisioterapeuta e fonoaudiólogo.

O pesquisador responsável, autor dessa dissertação, passou por capacitação e estudo das escalas por aproximadamente 6 meses, antes da aplicação das mesmas. A equipe responsável pelas avaliações não conhecia a que grupo pertenciam os lactentes do grupo HC no que se refere à idade de

início de tratamento, níveis de TSH confirmatório e outros dados referente à doença.

As provas foram aplicadas por um examinador e acompanhadas por um observador treinado. Os roteiros de avaliação do desenvolvimento infantil foram aplicados individualmente de acordo com a idade cronológica do lactente. O registro das respostas foi feito no roteiro de avaliação correspondente, observando-se a concordância entre os dois membros da equipe.

De acordo com o manual das BSITD III, o tempo médio recomendado para administração dos itens da escala de triagem varia entre 30 e 45 minutos para cada criança. Quando a resposta da criança não refletia, com segurança, a sua habilidade, conseqüente ao choro, cansaço ou ao sono, a avaliação foi interrompida, retornando assim que o desconforto estivesse solucionado. A avaliação foi suspensa quando, mesmo após a pausa permitida, o choro, sono ou outros desconfortos não foram solucionados.

O local de avaliação das crianças do grupo controle foi uma sala disponibilizada na creche e uma sala disponibilizada no CEPRE; e, das crianças com HC, foram duas salas do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED/FCM/UNICAMP).

Cada família recebeu o resultado da avaliação de seu filho ou filha. As crianças que na triagem foram classificadas nas categorias “risco emergente” ou “risco” foram reavaliadas com a escala de triagem. Em persistindo as classificações risco emergente e/ou risco foram avaliadas com a

escala de diagnóstico das BSITD III e encaminhadas para investigação clínica ou orientadas para as intervenções pertinentes a cada caso.

3.5 Variáveis e Conceitos

3.5.1 Variáveis independentes

Tempo de Vida

Para aplicação da avaliação de triagem das *BSITD-III* foi considerada a idade cronológica na data da avaliação, dada através da fórmula:

$$\text{Idade na avaliação} = \text{data da avaliação} - \text{data de nascimento (DN)}$$

Crítérios para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito

O diagnóstico de HC é realizado por meio da dosagem de TSH em sangue total no teste do pezinho e do TSH e T4 Livre, no exame confirmatório em soro.

A identificação de HC é feita no SRTN/UNICAMP de acordo com os seguintes critérios:

- A dosagem do TSH é realizada primeiramente em amostra de sangue seco coletada em papel filtro (teste do pezinho) preferencialmente entre o 3º e 7º dia de vida da criança;
- Quando o resultado de TSH ≥ 5 $\mu\text{UI/mL}$ no teste do pezinho, a criança é convocada para coleta de TSH confirmatório e de T4 livre em soro.

- São considerados casos de HC, aqueles em que a dosagem de TSH > 10,0 μ UI/L ou T₄ livre < 0,9 ng/dl, em soro confirmatório (figura 1).

As dosagens de TSH são expressas em micro unidade internacional por litro (μ UI/L). As dosagens do T₄ livre são expressas em nanograma por decilitro (ng/dl).

Esses dados foram obtidos em consulta ao prontuário da criança.

Indicador de gravidade do hipotireoidismo congênito

O nível sérico de TSH no soro confirmatório foi considerado um indicador da gravidade do HC. Foi considerado indicador de maior gravidade o TSH maior que 30 μ UI/L no exame confirmatório.

Idade do lactente na data da coleta de TSH neonatal

As datas da coleta do teste do pezinho (no exame da triagem neonatal) foram obtidas através de consulta ao prontuário da criança. Foi calculada a idade em dias considerando a data de nascimento e a data da coleta do TSH neonatal expressas em dia, mês e ano. A idade em dias foi calculada a partir da fórmula:

$$\text{Idade no teste do pezinho} = \text{data TSH neonatal} - \text{data de nascimento}$$

Idade do lactente nos exames confirmatórios (TSH e T4L)

As datas de exame confirmatório foram obtidas através de consulta ao prontuário da criança. Foi calculada a idade em dias considerando a data de nascimento e a data dos exames confirmatório expressas em dia, mês e ano. A idade em dias foi calculada a partir da fórmula:

Idade no exame confirmatório TSH = data TSH confirmatório – data de nascimento

Idade no exame confirmatório T4L = data T4L confirmatório – data de nascimento

Idade dos lactentes no início do tratamento para o HC

As datas de início do tratamento foram obtidas através de consulta ao prontuário da criança. Foi calculada a idade em dias considerando a data de nascimento e a data de início do tratamento para o HC expressa em dia, mês e ano. A idade em dias foi calculada no programa Excel a partir da fórmula:

Idade no início do tratamento = data início do tratamento – data de nascimento

3.5.2 Variáveis Dependentes

Desempenho infantil

Para a avaliação do desempenho infantil foi utilizada a BSITD-III, versão de triagem para risco de atraso do desenvolvimento infantil (*Screening Test of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3ª edição*). Trata-se de um teste de triagem do desenvolvimento que possibilita avaliação separadamente do desenvolvimento cognitivo, comunicação receptiva e expressiva e motor grosso e fino, para a análise do desempenho infantil, de acordo com a pontuação final, a criança foi classificada em três categorias de desempenho: “competente” (baixo risco para atraso no desenvolvimento);

“risco emergente” (algum risco para atraso no desenvolvimento – requer avaliações subsequentes); e, “risco” (indicativo de risco para atraso no desenvolvimento) (Bayley, 2006b).

Nesse estudo as categorias risco emergente e risco foram combinadas de forma que o desempenho nas diferentes escalas (cognitiva, linguagem receptiva, linguagem expressiva, motora fina e motora grossa) foi tratado como uma variável dicotômica: desempenho competente ou não competente (risco emergente e risco).

3.5.3 Variáveis Descritivas

Idade gestacional

Idade gestacional (IG) refere-se à idade do conceito, começando da fertilização (DeCS - 2010). Pode ser estimada a partir do último dia da última menstruação (DUM), por meio de medição do tamanho do feto pela ecografia (abaixo de 20 semanas de gestação) e por meio de avaliação clínica do recém-nascido (ex.: método de Capurro, Ballard, Dubowitz). Neste estudo, essa informação foi obtida por meio de consulta à Caderneta de Saúde da Criança, preferencialmente estimada pela avaliação pós-natal e quando ausente, pela ecografia ou DUM. Todos os lactentes nascidos com idade gestacional \geq a 37 semanas, foram classificados como termo, de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS, CID-10, 1999), e incluídos na pesquisa.

Peso ao nascer

Peso ao nascer é a primeira medida de peso do feto ou recém-nascido obtido após o nascimento (OMS, CID-10, 1999). Para a categorização

dos lactentes que foram estudados nesta pesquisa, foi considerada a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS, CID 10, 1999), que classifica como peso adequado peso ao nascer valores iguais ou maiores a 2500g.

3.6 Tratamento dos dados

Os dados registrados em fichas de avaliação foram transcritos para o banco de dados no Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer (SPSS/PC) versão 16.0. A caracterização dos grupos estudados foi feita por meio de estatística descritiva. As variáveis contínuas foram expressas por medidas de tendência central e dispersão e as variáveis categóricas foram expressas por frequências.

Para a comparação de dados contínuos foi utilizado teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para análise da associação entre variáveis categóricas utilizou-se o teste qui-quadrado. Para análise de associação e risco de dados categóricos utilizou-se o Odds Ratio (OR) com o respectivo Intervalo de Confiança (IC) considerando significativa a associação de risco quando o limite inferior do IC for maior que um (1). Foi considerado o nível de significância de 5% nos testes estatísticos.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos grupos estudados

Compuseram a casuística do estudo 126 lactentes: 77 com HC (casos índice) e 49 lactentes sem HC (controles).

Os grupos se apresentavam de maneira homogênea quanto ao sexo, idade gestacional, peso ao nascimento e idade na data da avaliação do desempenho infantil (tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização dos grupos estudados.

	Grupo Hipotireoidismo Congênito	Grupo Controle	p valor
Sexo			0,238 ^a
Feminino	28 (36,4%)	23 (46,9%)	
Masculino	49 (63,6%)	26 (53,1%)	
Idade Gestacional (semanas)	39 ± 1,3	39 ± 1,4	0,755 ^b
Peso ao Nascimento (em gramas)	3.292 ± 401	3.372 ± 403	0,280 ^b
Idade na avaliação (meses)	11 ± 6	12 ± 5	0,274 ^b

a – teste qui-quadrado; b – teste t paramétrico.

A tabela 4 mostra as idades (em dias) dos lactentes no exame de triagem neonatal (teste do pezinho), teste confirmatório e no início do tratamento. A mediana de idade no teste do pezinho foi de dois dias, sendo 75% dos lactentes testados até o 4º dia de vida. 50 % do lactentes realizaram o teste confirmatório em até 19 dias de vida. E, a idade mediana de início do tratamento foi de 26 dias e 75% dos lactentes iniciaram o tratamento em até 36 dias de vida.

Tabela 4 – Idade em dias dos lactentes no teste do pezinho, teste confirmatório e do início do tratamento.

	Idade no teste do pezinho	Idade no teste confirmatório	Idade de início do tratamento
N	77	77	77
Mín- máx.	2 - 20	5 - 227	5 - 250
Percentis 25%	2	14	19
50%	2	19	26
75%	4	32	36

*Idade em dias

4.2 Características do grupo HC estratificado quanto à idade de início do tratamento e nível de TSH no exame confirmatório

Na divisão dos lactentes com HC quanto à idade de início do tratamento, 46 (59,7%) lactentes compuseram o grupo daqueles que iniciaram o tratamento no período neonatal, até 28 dias de vida ($GHC \leq 28DIAS$) e, 31 (40,3%) compuseram o grupo daqueles que iniciaram o tratamento após período neonatal ($GHC > 28DIAS$). Em relação a divisão do grupo com HC quanto a um indicador de gravidade da doença, o exame confirmatório de TSH, 51 (66,2%) lactentes apresentavam nível de TSH até $30 \mu UI/L$ e 26 (33,8%) acima de $30 \mu UI/L$ (tabela 5).

Para 63 (81,8%) lactentes, a normalização dos níveis séricos de TSH ocorreu até o 3º mês de vida e todos os lactentes com HC estavam em uso de medicação na data da avaliação, sendo que 5 (6,5%) lactentes

apresentavam valores de TSH > 10,0 μ UI/L (TSH não controlado) no dia da avaliação (tabela 5).

Tabela 5 – Frequência de indivíduos com HC que iniciaram o tratamento no período neonatal ou após; frequência de indivíduos com níveis altos de TSH no exame confirmatório; tempo de normalização do TSH e seu status no dia da avaliação.

	N	Porcentagem (%)
Idade de início do tratamento:		
Tratamento \leq 28 dias	46	59,7%
Tratamento > 28 dias	31	40,3%
TSH no exame confirmatório:		
\leq 30 μ UI/L	51	66,2%
> 30 μ UI/L	26	33,8%
Normalização de TSH:		
\leq 3 meses	63	81,8%
> 3 meses	14	18,2%
TSH na avaliação:		
Controlado	72	93,5%
Não controlado	5	6,5%

Na tabela 6 pode ser observado que o grupo que iniciou tratamento mais precocemente (GHC \leq 28DIAS) apresentou níveis de TSH neonatal ($p=0,023$) e confirmatório ($p=0,001$) significativamente mais elevados do que o grupo que iniciou tratamento mais tardiamente (GHC>28DIAS). Esse resultado indica que casos mais graves tiveram início de tratamento no período neonatal. Não foi observada diferença nos níveis de T4 livre no teste

confirmatório entre os grupos tratados no período neonatal ou após esse ($p = 0,732$).

Tabela 6 – Comparação dos níveis de TSH neonatal, TSH confirmatório e T4 livre entre os grupos tratado no período neonatal ou após.

	GHC≤28DIAS	GHC>28 DIAS	p valor
	Mediana (min-máx.)	Mediana (min-máx.)	
TSH Neonatal ($\mu\text{UI/ml}$)	8,53 (5,03-273)	7,15 (5,01-148)	0,023 ^{c*}
TSH Confirmatório ($\mu\text{UI/L}$)	22,77 (11,1-100)	15,6 (10,23-100)	0,001 ^{c*}
T4 livre (ng/dl)	1,28 (0,05-1,87)	1,28 (0,21-1,78)	0,732 ^c

c – teste não paramétrico de Mann-Whitney; * diferença significativa entre o grupo de indivíduos com HC que receberam tratamento após 28 dias de vida com aqueles que receberam o tratamento até 28 dias de vida.

Os resultados apresentados na tabela 7 mostram associação significativa entre a idade de início do tratamento e um indicador de gravidade do HC, o TSH confirmatório ($X^2(1) = 7,218$; $p=0,007$). Foi verificado que o grupo tratado mais precocemente (GHC≤28DIAS) era composto, em 80,8%, por lactentes que apresentavam TSH mais elevado, isto é, lactentes com HC mais grave.

Tabela 7 - Associação entre o nível de TSH confirmatório e a idade de início de tratamento.

	TSH > 30 $\mu\text{UI/L}$	TSH ≤ 30 $\mu\text{UI/L}$	Resultado X^2^(a)
GHC ≤ 28 DIAS	21 (80,8%)	25 (49%)	$X^2(1) = 7,218$; $p=0,007$
GHC > 28 DIAS	5 (19,2%)	26 (51%)	

^(a)Resultado do teste X^2 (gl) valor X^2 , p-valor

4.3 Questão de pesquisa 1: Comparados a lactentes saudáveis, lactentes com HC estão em maior risco para desempenho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição?

A tabela 8 mostra os resultados da investigação de associação de risco para desempenho infantil não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes com HC e lactentes sem HC. Utilizando como medida de associação de risco o odds ratio (OR) os grupos foram comparados quanto a exposição ou não ao HC e o resultado competente ou não competente nas avaliações de cognição, linguagem e motricidade.

Os resultados indicaram que, comparados ao grupo controle, lactentes do grupo HC tinham mais chances de apresentar desempenho não competente nos domínios da linguagem receptiva (OR=8,81; p=0,001), motricidade fina (OR=4,79; p=0,004) e motricidade grossa (OR=4,21; p=0,009). Não foi encontrada associação de risco entre os grupos e o desempenho nos domínios de cognição e linguagem expressiva (tabela 8).

Esses resultados indicam que, mesmo lactentes com HC acompanhados em um serviço de referência com bons indicadores de idade de identificação da doença e início de tratamento, estão em maior risco para desfecho não competente em linguagem receptiva e motricidade, do que lactentes saudáveis sem HC.

Tabela 8 - Desempenho nos domínios de cognição, linguagem e motricidade entre os grupos HC e controle.

Domínio	Grupo	(n)	Não Competente		OR	IC 95%	$\chi^2(a)$
			f (%)	f (%)			

continua

Cognição	GHC	77	12 (15,6%)	65 (84,4%)	2,83	(0,75-10,60)	$X^2(1)=2,55$, p=0,11
	GC	49	3 (6,1%)	46 (93,9%)	1		
Linguagem receptiva	GHC	77	21 (27,3%)	56 (72,7%)	8,81	(1,96-39,54)	$X^2(1)=10,79$ p=0,001
	GC	49	2 (4,1%)	47 (95,9%)	1		
Linguagem expressiva	GHC	77	34 (44,2%)	43 (55,8%)	1,36	(0,65-2,83)	$X^2(1)=0,68$ p=0,40
	GC	49	18 (36,7%)	31 (63,3%)	1		
Motricidade fina	GHC	77	23 (29,9%)	54 (70,1%)	4,79	(1,54-14,87)	$X^2(1)=8,38$ p=0,004
	GC	49	4 (8,2%)	45 (91,8%)	1		
Motricidade grossa	GHC	77	21 (27,3%)	56 (72,7%)	4,21	(1,35-13,17)	$X^2(1)=6,87$ p=0,009
	GC	49	4 (8,2%)	45 (91,8%)	1		

^(a)Resultado teste X^2 (gl) valor X^2 , p-valor; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; f = frequência observada; associações significativas em negrito.

4.4 Questão de pesquisa 2: Comparados a lactentes sadios, lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal (até 28 dias) ou após o

período neonatal, estão em maior risco para desempenho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição?

A tabela 9 mostra os resultados da investigação de associação de risco para desempenho não competente nos domínios da cognição, da linguagem e da motricidade entre lactentes sadios (controle) e lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal ($GHC \leq 28DIAS$) ou após ($GHC > 28DIAS$).

No domínio da cognição, maior chance de desempenho não competente ocorreu para o $GHC \leq 28DIAS$ comparado ao grupo controle ($OR=4,81$; $p=0,01$). O início do tratamento após o período neonatal não se associou significativamente a desfecho não competente para a cognição (tabela 9).

Comparados ao grupo controle, ambos os grupos HC, com início de tratamento no período neonatal ($OR=8,29$ e $p=0,002$) ou após período neonatal ($OR=9,61$ e $p=0,001$), apresentaram chances semelhantes (oito a nove vezes) de desempenho não competente em linguagem receptiva; isto é, relação com o HC e não com a idade de início do tratamento. Não evidenciada associação significativa de risco para desempenho não competente em linguagem expressiva (tabela 9).

Em relação à motricidade, ocorre o mesmo fato que com linguagem receptiva, comparados ao grupo controle, ambos os grupos HC, com início de tratamento no período neonatal ($OR=4,92$ e $p=0,005$) ou após período neonatal ($OR=4,60$ e $p=0,013$), apresentaram chances semelhantes (quatro vezes) de desempenho não competente em motricidade fina. Da mesma forma, ambos os grupos com HC, com início de tratamento no período

neonatal ou após esse, apresentaram maior chance de desempenho não competente no domínio da motricidade grossa, entretanto, risco um pouco mais elevado esteve associado ao grupo que iniciou tratamento após o período neonatal (GHC≤28DIAS: OR=3,53 e p=0,035; GHC>28DIAS: OR=5,35 e p=0,005), como mostrado na tabela 9.

Esses resultados indicam que, comparados a lactentes saudáveis, lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal (até 28 dias) estão em maior risco para desempenho não competente na área de cognição. A concentração de casos mais graves no grupo que iniciou tratamento mais precocemente possivelmente justifique esse achado.

Para as áreas de linguagem receptiva e motricidade (fina e grossa), maior risco para desempenho não competente ocorreu tanto para o grupo que iniciou tratamento no período neonatal ou mais tardiamente. Esses resultados possivelmente indiquem, na casuística estudada, as áreas do desenvolvimento mais susceptíveis a risco de atraso e que não são suficientemente protegidas, mesmo que o tratamento se inicie nos primeiros 28 dias de vida.

Tabela 9 - Desempenho nos domínios de cognição, linguagem e motricidade entre lactentes com HC, que iniciaram o tratamento antes do período neonatal com aqueles que iniciaram o tratamento após o período neonatal, e com controles sem HC.

Domínio	Grupo	(n)	Não Competente		OR	IC 95%	χ^2 (a)
			f (%)	f (%)			
Cognição	GHC≤28	46	11 (23,91%)	35 (76,09%)	4,81	(1,24-18,59)	$\chi^2(1)=5,97$ p=0,01 ^(b)
	GHC>28	31	1 (3,23%)	30 (96,77%)	0,51	(0,050-5,14)	$\chi^2(1)=0,33$ p=0,56 ^(b)

continua

	GC	49	3 (6,12%)	46 (93,88%)	1		
Linguagem receptiva	GHC≤28	46	12 (26,09%)	34 (73,91%)	8,29	(1,74-39,49)	X²(1)=9,14 p=0,002^(b)
	GHC>28	31	9 (29,03%)	22 (70,97%)	9,61	(1,91-48,27)	X²(1)=9,96, p=0,001^(b)
	GC	49	2 (4,08%)	47 (95,92%)	1		
Linguagem expressiva	GHC≤28	46	23 (50%)	23 (50%)	1,72	(0,75-3,90)	X ² (1)=1,70, p=0,19 ^(b)
	GHC>28	31	11 (35,48%)	20 (64,52%)	0,94	(0,37-2,41)	X ² (1)=0,01 p=0,90 ^(b)
	GC	49	18 (36,73%)	31 (63,27%)	1		
Motricidade fina	GHC≤28	46	14 (30,43%)	32 (69,57%)	4,92	(1,48-16,34)	X²(1)=7,66, p=0,005^(b)
	GHC>28	31	9 (29,03%)	22 (70,97%)	4,60	(1,27-16,60)	X²(1)=6,07, p=0,013^(b)
	GC	49	4 (8,16%)	45 (91,84%)	1		
Motricidade grossa	GHC≤28	46	11 (23,91%)	35 (76,09%)	3,53	(1,03-12,05)	X²(1)=4,42, p=0,035^(b)
	GHC>28	31	10 (32,26%)	21 (67,74%)	5,35	(1,50-19,07)	X²(1)=7,63, p=0,005^(b)
	GC	49	4 (8,16%)	45 (91,84%)	1		

^(a)Resultado teste X² (gl) valor X², p-valor; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; f = frequência observada; ^(b) comparação em relação ao grupo controle; associações significativas em negrito.

4.5 Questão de pesquisa 3: Comparados a lactentes saudáveis, lactentes com HC com níveis de TSH confirmatório até 30 µUI/L ou acima de 30 µUI/L,

estão em maior risco para desempenho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição?

A tabela 10 traz os resultados da investigação de associação de risco para desempenho não competente nos domínios da cognição, linguagem e motricidade entre lactentes sadios (controle) e lactentes com HC com níveis séricos de TSH confirmatório até 30 $\mu\text{UI/L}$ ou acima de 30 $\mu\text{UI/L}$.

Na análise de associação entre o desempenho infantil e o TSH no exame confirmatório verificamos associação de risco de desempenho não competente para cognição no grupo com $\text{TSH} > 30 \mu\text{UI/L}$, e para linguagem receptiva, motricidade fina e grossa em ambos os grupos ($\text{TSH} \leq 30 \mu\text{UI/L}$ e $\text{TSH} > 30 \mu\text{UI/L}$), quando comparados ao grupo controle. Mais especificamente, foi encontrado maior chance de desfecho de desempenho não competente naqueles lactentes com indicativo de HC mais grave ($\text{TSH} > 30$) para linguagem receptiva (14,68 vezes versus 6,46 vezes no $\text{TSH} \leq 30$), motricidade fina (8,25 vezes versus 3,46 vezes no $\text{TSH} \leq 30$) e motricidade grossa (5 vezes versus 3,84 vezes no $\text{TSH} \leq 30$), como observado na tabela 10.

Esses resultados indicam que o nível sérico de TSH confirmatório pode ser um bom indicador para identificação de lactentes com maior chance de desfecho não competente nos domínios da cognição, linguagem receptiva, motricidade fina e motricidade grossa, com maior risco associado a TSH confirmatório acima de 30 $\mu\text{UI/L}$.

Tabela 10 - Desempenho nos domínios da cognição, linguagem e motricidade entre lactentes com HC, que apresentaram TSH confirmatório $\leq 30 \mu\text{UI/L}$ com aqueles com $\text{TSH} > 30 \mu\text{UI/L}$, e com controles sem HC.

Não competente	Competente
-----------------------	-------------------

Domínio	Grupo	(n)	f (%)	f (%)	OR	IC 95%	$\chi^2(a)$
Cognição	TSH>30	26	7 (26,92%)	19 (73,08%)	5,64	(1,31-24,18)	$\chi^2(1)=6,36$, $p=0,01^{(b)}$
	TSH≤30	51	5 (9,80%)	46 (90,20%)	1,66	(0,37-7,38)	$\chi^2(1)=0,46$, $p=0,49^{(b)}$
	GC	49	3 (6,12%)	46 (93,88%)	1		
Linguagem receptiva	TSH>30	26	10 (38,46%)	16 (61,54%)	14,68	(2,90-74,27)	$\chi^2(1)=14,93$, $p=0,000^{(b)}$
	TSH≤30	51	11 (21,57%)	40 (78,43%)	6,46	(1,35-30,89)	$\chi^2(1)=6,75$, $p=0,009^{(b)}$
	GC	49	2 (4,08%)	47 (95,92%)	1		
Linguagem expressiva	TSH>30	26	15 (57,69%)	11 (42,31%)	2,34	(0,88-6,20)	$\chi^2(1)=3,02$, $p=0,08^{(b)}$
	TSH≤30	51	19 (37,25%)	32 (62,75%)	1,02	(0,45-2,30)	$\chi^2(1)=0,00$, $p=0,95^{(b)}$
	GC	49	18 (36,73%)	31 (63,27%)	1		
Motricidade fina	TSH>30	26	11 (42,31%)	15 (57,69%)	8,25	(2,28-29,81)	$\chi^2(1)=12,37$, $p=0,000^{(b)}$
	TSH≤30	51	12 (23,53%)	39 (76,47%)	3,46	(1,03-11,06)	$\chi^2(1)=4,39$, $p=0,036^{(b)}$
	GC	49	4 (8,16%)	45 (91,84%)	1		
Motricidade grossa	TSH>30	26	8 (30,77%)	18 (69,23%)	5,00	(1,33-18,69)	$\chi^2(1)=6,45$, $p=0,011^{(b)}$
	TSH≤30	51	13 (25,49%)	38 (74,51%)	3,84	(1,15-12,79)	<i>continua</i> $\chi^2(1)=3,31$, $p=0,02^{(b)}$
	GC	49	4 (8,16%)	45 (91,84%)	1		

^(a)Resultado teste χ^2 (gl) valor χ^2 , p-valor; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança; f = frequência observada; ^(b) comparação em relação ao grupo controle, associações significativas em negrito.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou o desempenho infantil, quanto a cognição, linguagem e motricidade, de 77 lactentes com HC (idade média de 11 meses \pm 6DP) diagnosticados e acompanhados em um serviço de referência em triagem neonatal de um hospital público, comparados a 49 lactentes saudáveis sem HC (idade média de 12 meses \pm 5DP).

Em relação às características da casuística estudada, os grupos se apresentavam de maneira homogênea, permitindo analisar o desempenho dos lactentes sem a influência de comorbidades, mas considerando o que os distingue - o HC.

Em nossa casuística 50% dos lactentes com HC realizaram o exame de triagem neonatal no 2º dia de vida e iniciaram o tratamento medicamentoso até o 26º dia de vida, demonstrando que nossa casuística está bem assistida, indo ao encontro do que é preconizado na literatura e diretrizes para triagem e tratamento do HC.

Como recomenda a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2005), que a realização do exame de triagem neonatal deve ocorrer após o 2º dia de vida e até o 5º dia de vida. Sendo que 75% de nossa casuística realizou o teste até o 4º dia de vida.

Segundo consenso da Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics, 2006) para todas as crianças com HC, deve ser alcançada a condição de eutiroidismo o mais rapidamente possível por meio da terapia de reposição com HT. O início do tratamento até a 2ª semana de vida deve ser buscado especialmente nos casos mais graves cujo

diagnóstico nos primeiros dias é possível. Nossa casuística iniciou o tratamento com cerca de 3 semanas, próximo do esperado. Lembrando que para esse tratamento ser possível precocemente é necessário uma logística ideal quanto à coleta precoce, preparo dos envelopes para envio das coletas de maneira correta, eficiência dos laboratórios para agilizar os resultados dos exames e início do tratamento no dia da reconvocação da triagem neonatal, como já apontado por Boileau et al., em 2004.

A identificação de casos de alteração transitória dos HT e de casos com elevação discreta ou tardia do TSH continua controversa e desafiante para a identificação e início do tratamento até a 2ª semana de vida. O grupo que iniciou tratamento mais precocemente (GHC≤28DIAS) apresentou níveis de TSH neonatal ($p=0,023$) e confirmatório ($p=0,001$) significativamente mais elevados do que o grupo que iniciou tratamento mais tardiamente (GHC>28DIAS). Esse resultado indica que casos mais graves tiveram início de tratamento no período neonatal, enquanto que os casos limítrofes foram identificados e tratados mais tardiamente. Sendo verificado em nosso estudo a associação entre o GHC≤28DIAS e níveis elevados de TSH (tabelas 6 e 7).

Quanto aos níveis de TSH e T4 livre, é recomendado que sejam normalizados no primeiro mês após o início da reposição hormonal (Academia Americana de Pediatria, 2006) e, Gauchard et al. (2004) recomendam a normalização até o 3º mês de vida, para evitar alterações psicomotoras e no desempenho acadêmico. A maioria (81,8%) de nossa casuística tiveram os níveis séricos de TSH normalizados até o 3º mês de vida. Mais uma vez demonstrando a efetividade do serviço de acompanhamento e monitoramento dos lactentes com HC.

O objetivo da Triagem Neonatal é prevenir, por meio da reposição precoce do T4, alterações no desenvolvimento, incluindo a deficiência intelectual grave (Kempers et al., 2006, American Academy of Pediatrics, 2006, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2010, Nascimento, 2011, Léger et al., 2014).

Apesar do sucesso dos programas de triagem em prevenir alterações graves no SN, diversos estudos apontam algum grau de disfunção em diferentes domínios do desenvolvimento, mesmo em indivíduos tratados. Fatores como a gravidade do HC, a idade do diagnóstico, o início do tratamento, a adesão ao tratamento, o tempo de normalização hormonal, entre outros, influenciam os resultados do desenvolvimento como descrito em alguns estudos (Gibim, 2012, Gulshan et al., 2011, Caldonazzo et al., 2009, Dimitropoulos et al., 2009, Arenz et al., 2008, Gejão e Lamônica, 2008, Kempers et al., 2007, Kempers et al., 2006, Bongers-Shokking e Keizer-Shrama, 2005, Oerbeck et al., 2003, Bongers-Schokking et al., 2000).

Desta forma o presente estudo se ocupou de investigar se lactentes com HC diagnosticados e acompanhados em um serviço de referência em triagem neonatal, estão em maior risco para atraso no desenvolvimento (motor, cognitivo e linguagem) do que pares sem HC. A investigação envolveu ainda a estratificação do grupo HC quanto a idade de início de tratamento e quanto ao nível de TSH confirmatório, um indicador de gravidade da doença.

Em nosso estudo, encontramos associação de risco de desempenho não competente para cognição, linguagem receptiva, motricidade fina e motricidade grossa nos lactentes em tratamento para HC, quando

comparados a lactentes sem HC. Ficando mais evidente esse risco, quando dividido o grupo HC quanto à idade de início de tratamento e, especialmente, o nível de TSH confirmatório.

Os resultados referentes ao grupo HC como um todo, independentemente da idade de início de tratamento ou do TSH confirmatório, apontaram que o grupo com HC apresentou 8,81 mais chances de desempenho não competente em linguagem receptiva (OR=8,81; p=0,001) e 4 vezes mais chance de desempenho não competente em motricidade fina (OR=4,79; p=0,004) e grossa (OR=4,21; p=0,009). Esses resultados indicam que lactentes com HC acompanhados em um serviço de referência com bons indicadores de triagem e tratamento, estão em maior risco para desempenho não competente nos domínios da linguagem receptiva e motricidade.

O que pode ser justificado pela discussão de Zoeller e Rovett (2004), que afirmam que a insuficiência hormonal pré-natal e pós-natal está associada a déficits sensório-motores e de linguagem, que se estendem para a infância com limitações de linguagem, motricidade fina, processamento auditivo, atenção e memória.

Bongers-Schokking e Keizer-Schrama (2005) também verificaram alteração na linguagem. Em um estudo longitudinal, o déficits no domínio da linguagem se manteve dos 10 aos 30 meses, até a idade escolar, no grupo com HC. No presente estudo, esse risco de déficits na linguagem, especificamente, na linguagem receptiva, foi observado já nos primeiros 24 meses de vida.

Em uma revisão bibliográfica sobre a importância do acompanhamento fonoaudiológico em indivíduos com HC, Gejão e

colaboradores (2008) encontraram 11 estudos que apontavam para alterações na linguagem receptiva e expressiva em indivíduos com HC. No mesmo ano, Gejão e Lamônica, em um estudo descritivo, avaliaram 35 crianças, entre 2 e 36 meses de vida, com uma escala de triagem para linguagem (*Early Language Milestone Scale*) e verificaram comprometimento na linguagem expressiva, mais do que na linguagem receptiva, além de comprometimento cognitivo e motor (Gejão e Lamônica, 2008). Enquanto, em nosso estudo, através de uma pesquisa transversal, tipo caso-controle, com a participação de 126 lactentes (77 com HC) entre 1 e 42 meses de idade, utilizando uma escala de triagem padronizada Escalas Bayley, foi verificada associação de risco de desempenho não competente para linguagem receptiva, e não para linguagem expressiva, ao contrário de Gejão e Lamônica (2008), além de risco de desempenho não competente para cognição e motricidade.

Como Gejão e Lamônica (2008), Frezzato (2014) também encontrou alteração no desempenho para linguagem expressiva no grupo com HC. Além disso, verificou que o grupo com HC demonstrava 2,3 vezes mais chances de apresentarem alterações na linguagem expressiva, quando já existia a dificuldade na motricidade fina. Verificando também desempenho não competente para motricidade fina e motricidade grossa.

Em relação à motricidade, estudos pregressos já demonstravam a influência do HC no desenvolvimento motor de lactentes. Ouro, em 2012, avaliando 65 crianças, por meio das Escalas Bayley do Desenvolvimento Infantil, sendo 33 com HC e 32 sem doença, observou efeito moderado do HC no desenvolvimento motor com desempenho motor fino significativamente inferior nos lactentes com HC. Já Gibim, no mesmo ano (2012), avaliou, o

desempenho motor de 90 crianças até 42 meses de idade, sendo 50 com HC e 40 sem HC, e verificou associação no desempenho motor fino entre os grupos e indicação de risco para o mesmo, sugerindo que crianças com hipotireoidismo congênito estavam 4,36 vezes mais expostas a apresentar alteração na motricidade fina.

Em nosso estudo, essa chance de 4 vezes mais desempenho não competente para motricidade em lactentes com HC aparece novamente, contudo, além de risco para desempenho não competente para motricidade fina (OR=4,79; p=0,004), encontramos também associação para desempenho não competente para motricidade grossa (OR=4,21; p=0,009).

Já quando analisamos o grupo com HC dividindo-o quanto a idade de início de tratamento e o nível de TSH confirmatório, um indicador de gravidade da doença, encontramos associação de risco de desempenho não competente para cognição, assim como para linguagem receptiva, motricidade fina e motricidade grossa nos lactentes com HC, quando comparados a lactentes sem HC.

Contrariando uma das hipóteses do estudo, o grupo que iniciou tratamento no período neonatal (GHC≤28DIAS) apresentou maior chance de desempenho não competente para cognição (OR=4,81; p=0,01), enquanto o grupo que iniciou tratamento após o período neonatal (GHC>28DIAS) apresentou maior chance de desempenho não competente para motricidade grossa (5,35 vezes *versus* 3,53 vezes no GHC≤28DIAS), quando comparados ao grupo controle. Sugerindo associação de desempenho não competente com a idade de início do tratamento. Nos domínios de linguagem receptiva e

motricidade fina, foi verificada associação de risco para o desempenho não competente, mas sem grande discrepância entre o $GHC \leq 28$ DIAS e o $GHC > 28$ DIAS (linguagem receptiva: 8,29 vezes e 9,61 vezes, respectivamente; motricidade fina: 4,92 vezes e 4,60 vezes, respectivamente).

Contudo em nossa pesquisa foi verificado que o $GHC \leq 28$ DIAS era composto de 80,8% dos lactentes com HC mais grave ($TSH > 30 \mu UI/L$) o que pode justificar o maior risco para desempenho não competente observado nesse grupo. Desta forma, a idade de início de tratamento, isoladamente, não parece ser um indicador útil na identificação de lactentes com HC em maior risco de atraso, mas sim a associação com a gravidade do HC, o que coincide, em parte, com o estudo de Komur e colaboradores (2012).

O presente estudo corrobora com o estudo de Komur e colaboradores (2012) que observaram desempenho inferior nas áreas de linguagem, motricidade e cognição em crianças com HC comparadas a controles saudáveis. Entretanto, diferente do nosso estudo, os achados não se associaram à idade de início de tratamento (15 dias) ou ao indicador de gravidade utilizado pelos autores, a dose de medicamento. Os autores atribuem os resultados no desenvolvimento a influências do HC no período pré-natal.

Em nosso estudo, quando colocamos o período neonatal como ponto de corte para o estudo da associação entre a idade de início de tratamento e o desempenho infantil, conseguimos verificar essa associação com o desempenho não competente para o domínio de cognição na casuística com HC.

Boileau et al., em 2004, em um estudo com 131 crianças com 7 anos, utilizando a avaliação WISC, verificou que os fatores pré-natais da gravidade do HC começam a perder sua influência negativa aos 7 anos e desaparecem aos 12 anos de idade, deixando espaço para fatores pós-natais, entre os quais a data de início do tratamento desempenha um papel importante.

Kempers et al., em 2006 e 2007, também com o objetivo de correlacionar a idade de início de tratamento com as alterações no desenvolvimento infantil (especificamente motricidade e cognição), dividindo o grupo com HC, como em nossa pesquisa, entre aqueles que receberam o tratamento até 28 dias de vida e aqueles que receberam o tratamento após 28 dias de vida, só encontraram correlação quanto a gravidade da doença e não com o início do tratamento. Em nossos achados, verificamos que a associação do desempenho não competente com a idade de início de tratamento também estava diretamente relacionada com a gravidade do HC, uma vez que 80,8% dos lactentes com TSH maior que 30 μ UI/L compuseram o grupo de lactentes com HC menor que 28 dias de vida.

Diversos estudos demonstram a gravidade da doença como um fator influenciador no desenvolvimento infantil de indivíduos com HC. Esses autores relacionam a gravidade do HC com a insuficiência hormonal no início da gestação, o que causaria o comprometimento neurológico e justificaria os déficits encontrados, mesmo fazendo uso da medicação em fases precoces da vida (Weber et al., 2000, Bongers-Schokking e Keizer-Schrama, 2005, Academia Americana de Pediatria, 2006, Kempers et al., 2006, Huo et al., 2011). O que já foi apontado por Zoeller e Rovett (2004) e Williams (2008) que

verificaram que os HT regulam o processo de neurogênese, mielinização, proliferação dendrítica e formação sináptica, eventos que se estendem do período gestacional ao pós-natal.

Em relação à influência da gravidade do HC no desenvolvimento infantil, nosso estudo pode verificar que o GHC com nível de TSH maior que $30\mu\text{UI/L}$ no exame confirmatório apresentou maior risco de desempenho não competente para cognição (5,64 vezes), linguagem receptiva (14,68 vezes versus 6,46 vezes no $\text{GHC}<30$), motricidade fina (8,25 vezes versus 3,46 vezes no $\text{GHC}<30$) e motricidade grossa (5 vezes versus 3,84 vezes no $\text{GHC}<30$), quando comparado ao grupo controle. Esses achados indicam que o nível de TSH no exame confirmatório pode ser um bom indicador para identificação de lactentes com HC com maior chance de desempenho não competente para os domínios citados. Esse é um resultado relevante clinicamente, pois informa por meio de um indicador disponível precocemente, que subgrupo de lactentes com HC necessita maior atenção no acompanhamento do desenvolvimento e talvez indicação para estimulação do desenvolvimento. Em nosso estudo, por exemplo, a mediana de idade no exame confirmatório foi de 19 dias de vida e, para 75% dos lactentes o exame foi realizado em até 32 dias. Isto é, com um mês já poderíamos iniciar o acompanhamento e monitoramento do desenvolvimento dessa população com risco de desempenho infantil não competente e, quando necessário, iniciar uma intervenção precocemente.

Outras pesquisas também verificaram alteração motora e cognitiva naqueles indivíduos que apresentavam HC grave (Weber et al., 2000, Bongers-Schokking e Keizer-Schrama, 2005, Academia Americana de Pediatria et al., 2006, Kempers et al., 2006 e Huo et al., 2011).

Bongers-Schokking e Keizer-Schrama, em 2005, verificaram relação do nível de T4 com integração visuo-motora. Assim como Kempers et al., em 2006 e 2007, que verificaram que níveis baixos de T4 (outro indicador de HC grave) prediz quanto à alteração cognitiva e motora, principalmente em relação a destreza manual e a interação visuo-motora, alterações que permanecem até a idade adulta. Condizendo com nossos achados, os quais demonstraram que os lactentes com indicativo de HC mais grave (TSH confirmatório $>30\mu\text{UI/L}$) apresentaram pior desempenho para os domínios de cognição, motricidade fina, motricidade grossa, além de observarmos alteração na linguagem receptiva; o que foi possível pelo tipo de metodologia que utilizamos, as escalas Bayley.

Boileau et al. (2004), Academia Americana de Pediatria (2006) e Kempers et al. (2006) ainda ressaltam que indivíduos com HC grave se beneficiam do tratamento precoce, evidenciando a importância da triagem neonatal e da reposição hormonal nos primeiros dias de vida.

Estudos experimentais, em nível celular, encontraram que a insuficiência dos HTs causa alteração na proliferação e migração neuronal, o que contribui para déficits cognitivos e de aprendizagem de forma permanente (Davenport et al., 1976, Zoeller e Rovett, 2004, Williams, 2008, Huo et al., 2011). Entretanto, em um estudo da década de 70 de Davenport et al (1976) verificaram em ratos recém-nascidos, com prévia indução de hipotireoidismo, que quando expostos à um ambiente enriquecido de oportunidades e estímulos, ocorre um aumento da capacidade de memória e aprendizado, persistentes até a vida adulta, o que não foi encontrado em ratos do grupo controle. Acreditam que a hipoplasia cortical encontrada no rato com

hipotireoidismo é revertida com a estimulação ambiental, com consequentes alterações neurohistológicas: aumento do comprimento e ramificação dendrítica e tamanho das junções sinápticas.

Qiu *et al* (2012), recentemente, continuam comprovando a eficácia do ambiente enriquecido em ampliar a capacidade de memória e aprendizado em ratos, quando comparados àqueles que são deixados em ambiente empobrecidos de oportunidades e estímulos. Os autores verificaram nesse estudo, aumento da capacidade de aprendizagem espacial, com análise do hipocampo e constatação do aumento no comprimento e mielinização dos neurônios.

Portanto, o monitoramento do desenvolvimento, a detecção precoce de atraso de desenvolvimento e os programas de intervenção são particularmente importantes para as crianças com HC, como sugerem alguns trabalhos (American Academy of Pediatrics, 2006; Setian, 2007; Léger et al., 2014).

Tendo em vista as evidências de que lactentes com HC estão em maior risco para alterações no desenvolvimento, a Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics, 2006), a European Society for Paediatric Endocrinology (Léger et al., 2014) e importante artigo publicado por Setian (2007) no *Jornal de Pediatra* (periódico da Sociedade Brasileira de Pediatria), recomendam o acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor, da linguagem e desempenho acadêmico de crianças com HC. O que também pode ser sugerido por essa pesquisa, tendo em vista que

nossos resultados, apontam para a necessidade do acompanhamento do desenvolvimento junto aos SRTN.

Serviços de acompanhamento de lactentes se beneficiam de escalas de avaliação padronizadas de desenvolvimento para identificação e qualificação precoce dos distúrbios de desenvolvimento na infância e a predição de alterações futuras. Principalmente, nos dois primeiros anos de vida, quando ocorre uma ampla variedade de desempenho dessa criança; possibilitando, quando necessário, intervir precocemente (Johnson e Marlow, 2006).

Em um estudo de revisão, verificamos a escassez de trabalhos sobre HC desenvolvidos na área de Fisioterapia e publicados em periódicos com estreita relação com a área (Patresi et al., 2013), demonstrando a necessidade para identificar limitações funcionais específicas bem como identificar estratégias de avaliação e intervenção fisioterapêuticas voltadas a esses indivíduos em período iniciais de seu desenvolvimento.

Assim, quando observamos maior risco para alteração no desenvolvimento motor, salientamos a importância dos profissionais fisioterapeutas estarem atentos para esses lactentes – pois é esse profissional que atua diretamente no desenvolvimento motor.

Admitindo que modificações no ambiente interno ou externo produzem mudanças nas características do cérebro, sendo esse evento denominado plasticidade experiência-dependente (Black, 1998); há a necessidade de proporcionar um ambiente favorável para esses indivíduos se desenvolverem, sabendo da importância dessa atitude para vida adulta: ‘ambientes ricos produzem cérebros ricos’ (Gabbard et al. *in* Columbus, 2012).

Para tanto, no campo da intervenção precoce, aceita-se que os insultos biológicos podem ser modificados pelos fatores ambientais (Shonkoff e Meisels, 2000).

A European Society for Paediatric Endocrinology (Léger et al. 2014), sugere a estimulação específica do desenvolvimento motor e educação personalizada para as crianças com HC. Setian (2007) destaca que havendo a possibilidade desses indivíduos com HC apresentarem distúrbios psicomotores, esses devem ser acompanhados por fonoaudiólogo, fisioterapeuta e psicopedagogo. E Veer e colaboradores (2012) afirmam que quando problemas motores estiverem presentes, as crianças com HC devem ser encorajadas à prática de atividade esportiva e devem ser acompanhadas por um fisioterapeuta. E quando os problemas cognitivos estiverem presentes, programas de intervenção para melhora da função cognitiva devem ser aplicados.

Com tudo isso, o presente estudo mostra maior risco de desempenho não competente para cognição, linguagem receptiva e motricidade (fina e grossa) de lactentes com HC, principalmente aqueles com níveis séricos de TSH no exame confirmatório maior que 30 μ UI/L, apontando a necessidade de maior atenção e monitoramento do desenvolvimento infantil para os lactentes com HC, especialmente aqueles com indicativo de maior gravidade.

6 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo permitem concluir que lactentes com HC apresentam maior risco de desempenho não competente para cognição, linguagem receptiva, motricidade fina e motricidade grossa, quando comparados a lactentes sem HC. Ficando mais evidente esse risco, quando dividido o grupo HC quanto à idade de início de tratamento e, especialmente, quanto ao nível de TSH confirmatório, um indicador de gravidade da doença. Sendo esse risco presente mesmo quando esses lactentes são acompanhados em um serviço de referência com bons indicadores de triagem e tratamento.

Comparados a lactentes saudáveis, lactentes com HC que iniciaram tratamento no período neonatal apresentaram maior risco para desempenho não competente na área de cognição, enquanto para linguagem receptiva e motricidade as chances de desfecho não competente foram semelhantes independentemente do início do tratamento mais precocemente. A ocorrência de casos mais graves no grupo que iniciou tratamento mais precocemente justifica esse achado, e indica que, isoladamente, a idade de início de tratamento, não é útil em estimar lactentes com HC em maior risco para desfecho não competente nas áreas de motricidade, linguagem e cognição. Entretanto esse achado indica áreas do desenvolvimento mais susceptíveis a atraso e que não são suficientemente protegidas, mesmo que o tratamento se inicie nos primeiros 28 dias de vida.

Já a influência de um indicador de gravidade do HC no desenvolvimento infantil se mostrou clara, com o GHC com nível de TSH confirmatório maior que $30\mu\text{UI/L}$ apresentando maior risco de desempenho não competente para cognição, linguagem receptiva, motricidade fina e motricidade

grossa, quando comparado ao grupo controle. Esse achado indica que o nível de TSH no exame confirmatório pode ser um bom indicador para identificação de lactentes com HC com maior risco de desempenho não competente para os domínios analisados.

Complementarmente ao acompanhamento de rotina que ocorre nos SRTN, o monitoramento do desenvolvimento, a detecção precoce de atraso de desenvolvimento, e os programas de intervenção são particularmente importantes para os lactentes com HC. A fisioterapia, bem como outras áreas que atuam na promoção do desenvolvimento infantil, desempenhando papel central na avaliação e intervenção em populações que estão em maior risco para restrição do seu potencial de desenvolvimento, como os lactentes com HC, e deveriam compor as equipes nos SRTN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

American Academy of Pediatrics, Rose SR, American Thyroid Association, Brown RS, Wilkins L, Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117: 1444-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0915>.

Arenz S, Nennstiel-Ratzel V, Wildner M, Dürr HG, Kries R von. Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. *Acta Paediatrica*. 2008; 97: 447-450.

Arias AV, Goncalves VMG, Campos D, Santos DCC, Goto MMF, Campos-Zanelli TM. Recém-nascido pequeno para a idade gestacional: repercussão nas habilidades motoras finas. *Revista Paul Pediatr*. 2011; 29: 21-28.

Baltieri L, Santos DCC, Gibim NC, Souza CT, Batistela ACT, Tolocka RE. Desempenho motor de lactentes frequentadores de berçários em creches públicas. *Rev Paul Pediatr*. 2010; 28(3):283-9.

Barone B, Lopes CLS, Tyszler LS, Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, et al.. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no Programa “Primeiros Passos” – IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57(1): 57-61.

Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition, Administration Manual. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2006.

*Baseadas na norma do Internacional Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver; 2005. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Bayley, N. Screening Test of Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III San Antonio: Pearson, 2006.

Black JE. How a child builds its brain: some lessons from animal studies of neural plasticity. Preventive Medicine. 1998; 27: 168-171.

Boileau P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which was the more important factor for IQ at 7 years? Hormone Research. 2004; 61: 228-233. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000076597>.

Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, Keizer-Schrama SMPFM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. The Journal of Pediatrics. 2000; 136(3): 292-297.

Bongers-Schokking JJ, Keizer-Schrama SMPFM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. The Journal of Pediatrics. 2005; 147: 768-774.

Brasil. Ministério da Saúde secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. Brasília: MS; 2004.

Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5 Suppl 1: 8-12. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.845>.

Caldonazzo A, Fernandes P, Ricch TS, Santos C, Goto MMF, Baptista MT, et al.. Avaliação assistida em crianças com hipotireoidismo congênito. Rev Psicopedagogia. 2009; 26(81): 408-14.

Campos D, Santos DCC, Gonçalves VMG, Goto MMF, Arias AV, Brianeze ACGS, et al.. Concordância entre escalas de triagem e diagnóstico do desenvolvimento motor no sexto mês de vida. J. Pediatr. 2006; 82(6): 470-474.

Campos D, Santos DC, Gonçalves VM, Goto MM, Campos-Zanelli TM. Motor performance of infants born small or appropriate for gestational age: a comparative study. *Pediatr Phys Ther.* 2008; 20(4):340-6.

Davenport JW, Gonzalez LM, Carey JC, Bishop SB, Hagquist WW. Environmental stimulation reduces learning deficits in experimental cretinism. *Science.* 1976; 191: 578-579.

DeCS - Descritores em ciência da saúde [acesso 2014 Abr 07]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>.

Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al.. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatric Research.* 2009; 65(2): 242-248.

Dora JM, Maia AL, Krug BC, Amara KM. Hipotireoidismo Congênito. In: Picon PD, Gadelha MIP, Beltrame Alberto, organizadores. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.* Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 395-408. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v1.pdf

Frezzato RC. Habilidade motora fina e linguagem expressiva: um estudo em crianças com hipotireoidismo congênito [dissertação]. Campinas: Unicamp; 2014.

Gabbard C, Caçola P, Spessato B, Santos DCC. The home environment and infant and young children's motor development. In: Columbus AM. *Advances in Psychology Research.* New York: Nova Science Publishers; 2012. p. 105-123.

Gauchard GC, Deviterne D, Leheup B, Perrin PP. Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2004; 46: 107-113.

Gejão MG, Lamônica DAC. Habilidades do desenvolvimento de crianças com hipotireoidismo congênito: enfoque na comunicação. Pró-Fono Revista de Atualizações Científicas. jan-mar. 2008; 20(1): 25-30.

Gejão MG, Ferreira AT, Lamônica DAC. Importância do fonoaudiólogo no acompanhamento de indivíduos com hipotireoidismo congênito. Revista CEFAC. jul-set. 2008; 10(3): 287-292.

Gibim NC. Desempenho psicomotor de crianças com hipotireoidismo congênito acompanhadas em um serviço de referência em triagem neonatal - um estudo caso-controle [dissertação]. Piracicaba: UNIMEP; 2012.

Goto MM, Gonçalves VM, Netto AA, Morcillo AM, Moura-Ribeiro MV. Neurodevelopment of full-term small-for-gestational age infants in the second month of life. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(1):75-82.

Goto MMF. Experiência na terapêutica do hipotireoidismo congênito na Universidade Estadual de Campinas. In: Medeiros-Neto GA, editor. Hipotireoidismo congênito no Brasil e na América do Sul: estado atual e perspectivas futuras. São Paulo: Conectifarma Publicações Científicas; 2013. p.163-5.

Gulshan A, Tahmina B, Fouzia M, Mizanur R. Neurodevelopmental outcome of congenital hypothyroidism in children between 1-5 years of age. Bangladesh Journal of Medical Science. 2011; 10(4): 245-251.

Huo K, Zhang Z, Zhao D, Li H, Wang J, Wang X, et al.. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitutiion treatment. Endocrine Journal. 2011; 58(5): 355-361.

Johnson S, Marlow N. Developmental screen or developmental testing? Early Human Development. 2006; 82: 173-183.

Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*, 2007; 120(4): 898-921. Apud Frederico M. Adesão de mães de lactentes a um programa de monitoramento do desenvolvimento auditivo e de linguagem [dissertação]. Campinas: Unicamp; 2013.

Kempers MJE, Veer LS, Sanden MWGN, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al.. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(2): 418-424.

Kempers MJE, Veer LS, Sander RWGN, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al.. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(3): 919-924.

Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Erdogan S. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III. *Brain & Development*. 2012.

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb; 99(2): 363-84. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1891>.

Lima MCMP, Barbarini GC, Gagliardo HGHG, Amais MADO, Gonçalves VMG. Observação do desenvolvimento da linguagem e funções auditiva e visual em lactentes. *Rev Saúde Pública*. 2004; 38(1):106-12.

Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al.. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57(3): 184-192.

Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C. Endocrinologia para o pediatra. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2006. 1042p.

Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55(8): 528-533.

Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando um estudo observacional: estudos transversais e de caso-controle. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 127-45.

Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and 1-thyroxine treatment on intellectual, motor and school - associated outcome in young adults. Pediatrics. 2003; 112(4): 923-930. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.4.923>.

Organização Mundial da Saúde, CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionadas à saúde. São Paulo: EDUSP; 1999.

Ouro MPC do. Desempenho motor de lactentes com hipotireoidismo congênito acompanhados em um serviço de referência em triagem neonatal [dissertação]. Piracicaba: UNIMEP; 2012.

Patresi MR, Ouro MPC do, Santos, DCC. Estudos sobre hipotireoidismo congênito publicados em periódicos da área de fisioterapia. In: 11ª Mostra Acadêmica da UNIMEP; 2013 nov 5-7. Piracicaba: UNIMEP; 2013. Disponível em: <http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/11mostra/8/322.pdf>.

Qiu X, Huang C, Lu W, Yang S, Li C, Shi X, Chen L, Xiu Y, Yang J, Tang Y. Effects of a 4 month enriched environment on the hippocampus and the myelinated fibres in the hippocampus of middle-aged rats. Brain Research. 2012; 26-33.

Santos DC, Gabbard C, Goncalves VM. Motor development during the first 6 months: the case of brazilian infants. *Infant and Child Development*. 2000; 9:161-166.

Setian, N. Hipotireoidismo na criança: diagnóstico e tratamento. *Jornal de Pediatria*. 2007; 83(5): S209-S216.

Shonkoff JP, Meisels, SJ. *Handbook of early childhood intervention*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes: Hipotireoidismo Congênito. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2005.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar: Hipotireoidismo Congênito. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2010.

Souza CT, Santos DCC, Tolocka RE, Baltieri L, Gibim NC, Habechian FAP. Avaliação do desempenho motor global e em habilidades motoras axiais e apendiculares de lactentes freqüentadores de creche. *Rev. Bras Fisioter*. 2010; 14(4): 309-15.

Veer LS, Kempers M, Maurice-Stam H, Last B, Vulsma T, Grootenhuis M. Health-related quality of life and self-worth in 10-year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2012; 6(32). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1753-2000-6-32>.

Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008; 20: 748-794. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x>.

Weber G, Mora S, Cerai LMP, Siragusa V, Colombini J, Medagliani S, et al.. Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. *Neurol Sci*. 2000; 21: 307-314.

Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology*. 2004; 16: 809-818. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x>.

Ceccotti HM, Sousa DD. Manual para normalização de dissertações e teses do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, UNIMEP; 2006. Disponível em: <http://www.unimep.br/ppgft>.

ANEXO