

PE 463

**TARISE FELTRIN DELLA GIUSTINA**

**DISFUNÇÕES TIREOIDEANAS NA SÍNDROME DE  
DOWN**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2002**

**TARISE FELTRIN DELLA GIUSTINA**

**DISFUNÇÕES TIREOIDEANAS NA SÍNDROME DE  
DOWN**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso  
Orientadora: Dra. Marilza Leal Nascimento**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2002**

*“Aos meus pais, José Aloísio e Veníria -  
exemplos de vida e determinação - pelo  
carinho, apoio e presença constante.*

*Aos meus irmãos, Tamile e Carlo, pelo  
estímulo, amizade e paciência.*

*Ao meu ex-namorado, Alexandre, pela  
tolerância em face das horas de convívio  
roubadas e pela coragem que me  
emprestou nos momentos mais difíceis.”*

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Marilza Leal Nascimento, pela atenção, estímulo e sobretudo pela significativa orientação.

À Profa. Gisele Rozone de Luca, pelo incentivo e colaboração.

Às minhas colegas de turma Clarissa Borges, Vanessa Miroski Gerente, Sabrina Stefanello e Graciela de Oliveira Richter, pela amizade e estímulo.

Aos funcionários do Setor de Arquivo Médico e Estatística, em especial à Sra. Maria Dolores Fidelis de Oliveira, pela atenção e disponibilidade constantes.

Aos profissionais do Laboratório Médico Ciência, em especial à Srta. Karina Alexandre, pela ajuda dispensada na obtenção dos exames laboratoriais.

Ao bibliotecário Fabrício Simas, da Biblioteca Setorial de Medicina do Hospital Universitário pela ajuda dispensada na obtenção das referências.

Ao técnico de informática Augusto Boahl, pela ajuda dispensada nos conhecimentos de informática.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na produção desta monografia.

Aos pacientes, razão de ser do exercício da profissão médica, aos quais dedico todo o meu respeito e empenho.



# SUMÁRIO

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| <b>RESUMO.....</b>          | <b>VI</b>  |
| <b>SUMMARY.....</b>         | <b>VII</b> |
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>1</b>   |
| <b>2. OBJETIVO .....</b>    | <b>4</b>   |
| <b>3. MÉTODO.....</b>       | <b>5</b>   |
| <b>4.RESULTADOS .....</b>   | <b>9</b>   |
| <b>5.DISSCUSSÃO .....</b>   | <b>18</b>  |
| <b>6. CONCLUSÃO.....</b>    | <b>26</b>  |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>    | <b>27</b>  |
| <b>NORMAS ADOTADAS.....</b> | <b>31</b>  |
| <b>APÊNDICES .....</b>      | <b>32</b>  |
| <b>ANEXOS .....</b>         | <b>41</b>  |

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), durante o ano de 1999. **Método:** Estudo observacional descritivo e longitudinal de uma população de 133 crianças portadoras da Síndrome de Down atendidas no ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do HIJG, durante o ano de 1999. A amostra em estudo foi constituída das crianças que apresentavam disfunção tireoideana, sendo traçado um perfil clínico e laboratorial destas, pela análise dos prontuários em dois pontos temporais. **Resultados:** Dos 133 prontuários de crianças portadoras da Síndrome de Down analisados, 27 (20,3%) apresentaram disfunção tireoideana. A idade e o sexo prevalentes no estudo foram a pré-escolar e o masculino (52%), respectivamente. A maioria dos pacientes era assintomática (55,6%) e a malformação cardíaca foi a doença associada mais prevalente (48,1%). A dose média de levo-tiroxina utilizada na primeira e na última avaliação dos pacientes foi de 4,3 µg/kg/dia e 3,1 µg/kg/dia, respectivamente. Nenhum paciente apresentou déficit pômdero-estatural. Todos os pacientes possuíam hipotireoidismo primário e a Tireoidite de Hashimoto foi a causa mais freqüente (55,5%). O hipotireoidismo congênito foi encontrado em 14,8% dos pacientes e em 29,6% o diagnóstico etiológico não foi esclarecido. **Conclusão:** A prevalência de disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do HIJG durante o ano de 1999 foi de 20,3%.

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the prevalence of thyroid dysfunction in patients with Down's syndrome attended at the clinic of Genetics and Pediatric Endocrinology of the Joana de Gusmão Pediatric Hospital (HIJG), during the year of 1999. **Method:** It was carried out a descriptive, observacional and longitudinal study of a population of 133 children with Down's syndrome attended at the clinic of Genetics and Pediatric Endocrinology of the HIJG, during the year of 1999. The sample in study was constituted of the children who presented thyroid dysfunction, being outlined a clinical and laboratorial profile of these, through the analysis of medical records in two temporal points. **Results:** Of 133 medical records of children with Down's syndrome analyzed, 27 (20,3%) had presented thyroid dysfunction. The age and the sex prevalent in this study were the preschool and the masculine (52%), respectively. Most of the patients was asymptomatic (55,6%) and the cardiac malformation was the more prevalent disease (48,1%). The average dose of levo-thyroxin used in the first and in the last patient evaluation was 4.3g/kg/day and 3.1g/kg/dia, respectively. No patient has presented weight-height deficit. All the patients suffer from primary hypothyroidism, and the Hashimoto's thyroiditis was the most frequent cause (55,5%). The congenital hypothyroidism was found in 14,8% of the patients and 29,6% stayed with the etiological diagnosis not clarified. **Conclusion:** The prevalence of thyroid dysfunction in the patients with Down's syndrome attended at the clinic of Genetics and Pediatric Endocrinology of the HIJG was 20,3%, during the year of 1999.

# 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down é a anormalidade cromossômica mais conhecida pela ciência médica. A prevalência de crianças portadoras dessa síndrome aproxima-se de um para cada 600 nascimentos e um para cada 800 nascidos vivos. Ambos os sexos podem ser atingidos e o risco de acometimento aumenta com a idade materna acima de 35 anos<sup>1</sup>.

A primeira alusão que se tem registro da Síndrome de Down foi feita por Seguin, em 1846, que considerou tratar-se de um tipo especial de cretinismo. No entanto, foi John Langdon Down, médico com larga experiência em crianças com deficiência mental, que descreveu em 1866 um fenótipo que se assemelhava a uma população de origem étnica mongoliana, e que até hoje é caracterizada pelos mesmos estigmas, levando em sua homenagem o epônimo<sup>2</sup>.

As características dos pacientes portadores desta síndrome são marcantes e podem facilitar seu diagnóstico já ao nascimento. Na face, podemos encontrar pregas epicânticas ascendentes e marcadas, cabeça pequena, pescoço curto e com pele abundante, orelhas pequenas e macroglossia. As anormalidades oculares que podem se apresentar incluem a catarata, estrabismo e nistagmo, porém não presentes em todas as crianças com Síndrome de Down. Os membros são curtos e a proporção corporal é mantida. Os dedos são curtos e grossos, podendo existir uma única prega palmar. Os pés têm a característica específica de possuírem um espaço maior entre o primeiro e segundo artelhos. O tônus muscular é pobre, sendo que os portadores desta síndrome são comumente hipotônicos e deambulam mais tarde. O desenvolvimento físico é mais lento que o normal. O desenvolvimento intelectual é comumente lento nos primeiros meses ou anos de vida, mas pode atingir um nível próximo do normal<sup>1</sup>.

A Síndrome de Down é causada por uma anormalidade cromossômica do tipo autossômica. O modo mais comum de aparecimento é a adição de um cromossomo extra na posição 21, que ocorre quando há falha na separação dos pares cromossômicos durante a formação do ovo, processo este conhecido como “não-disjunção”. O risco deste fato acontecer aumenta com a idade materna avançada, e é a falha cromossômica mais comum nos pacientes



portadores da Síndrome de Down. Em 5% dos casos, um cromossomo extra é adicionado a um outro cromossomo, e este processo se chama “translocação”. Dentro destas condições, o número total de cromossomos é 46, ou seja, normal. Ainda, existe uma “combinação” nesses cromossomos, e cada progenitor pode carrear uma “combinação balanceada”. Neste tipo de Síndrome de Down não ocorre o aumento da incidência com o avanço da idade materna, mas as crianças irão apresentar as mesmas características clínicas de uma outra com 47 cromossomos. Além das citadas, existem outras raras formas de desordens cromossômicas que podem dar origem à Síndrome de Down<sup>1</sup>.

A glândula tireóide é constituída de dois lobos unidos por um istmo, possuindo uma localização anterior e caudal em relação às cartilagens da laringe<sup>3</sup>. Os folículos tireoideanos contêm no seu interior os hormônios triiodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ), ligados a tireoglobulina<sup>2</sup>. Existe também uma segunda população de células, as células C, que são a fonte de calcitonina<sup>3</sup>.

A função tireoideana é regulada por hormônios supratireóides e intratireóides. O mediador da regulação supratireóidea é o hormônio tireotrófico (TSH), uma glicoproteína secretada pela adeno-hipófise. O TSH tem sua secreção controlada sob dois aspectos; um deles é o tireotropina (TRH), hormônio de origem hipotalâmica, que estimula a sua secreção e síntese; o outro se faz por *feedback* negativo, através dos próprios hormônios tireoideanos, a nível de hipófise<sup>3</sup>.

Hipotireoidismo é uma condição resultante da falta de ação dos hormônios tireoideanos nos vários tecidos do organismo. Na grande maioria dos casos, é conseqüente a uma síntese insuficiente de hormônios e, mais raramente, a uma ação inadequada de  $T_3$  a nível celular. A classificação do hipotireoidismo pode se dar, de acordo com a época de aparecimento, em congênito e tardio (adquirido), e quanto ao nível em que a lesão se apresenta, em primário (tireoideano), secundário (hipofisário) e terciário (hipotalâmico)<sup>4</sup>.

A forma mais freqüente de hipotireoidismo é o primário, onde laboratorialmente encontram-se níveis séricos de TSH elevados, associados ou não a baixos títulos de  $T_3$  e  $T_4$ <sup>3</sup>. Dentre as causas congênitas de hipotireoidismo primário podemos citar, como exemplos, as disgenesias tireoideanas, os defeitos da síntese hormonal e os defeitos da secreção do TSH. Nas causas adquiridas enquadram-se as doenças auto-imunes (Tireoidite de Hashimoto), o uso de medicamentos antitireoideanos, as cromossomopatias, a deficiência adquirida do TSH, e o

bócio endêmico, dentre outros<sup>4</sup>. Independente da etiologia, o tratamento do hipotireoidismo é feito com levo-tiroxina<sup>1</sup>.

A tireotoxicose refere-se aos achados clínicos, fisiopatológicos e bioquímicos que surgem quando os tecidos são expostos ou respondem a um excesso de hormônio tireoideano<sup>3</sup>. O termo hipertireoidismo deve ser reservado para os casos em que a tireotoxicose se deve ao aumento da produção hormonal da própria glândula tireóide. A causa mais freqüente de tireotoxicose em adultos e, especialmente em crianças e adolescentes, é a doença de Basedow-Graves<sup>5</sup>.

O hipotireoidismo e o hipertireoidismo são mais comuns em pacientes com Síndrome de Down do que na população em geral<sup>6</sup>. A incidência dos distúrbios tireoideanos é de aproximadamente 20% nestas crianças e o hipotireoidismo é o mais comum<sup>1</sup>. Várias etiologias têm sido propostas para explicar a associação do hipotireoidismo em indivíduos afetados pela Síndrome de Down, com maior ênfase para a auto-imunidade. Em 1971, Willians e cols., relataram a presença do hipotireoidismo em portadores desta síndrome, observando que anticorpos antitireoideanos auto-ímmunes e doença tireoideana auto-ímmune eram mais freqüentes neste grupo e em suas mães, quando comparados à população geral. Além disto, outros distúrbios auto-ímmunes como o diabetes mellitus tipo 1, falência adrenal, hepatite crônica ativa, doença de Graves, doença celíaca e alopecia areata ocorrem com maior freqüência neste grupo<sup>2</sup>.

A disfunção tireoideana deve ser sempre lembrada quando se trata de pacientes portadores da Síndrome de Down. A falta de atividade física com ganho de peso, diminuição da velocidade de crescimento, queda de cabelos e voz rouca alertam para a possibilidade de hipotireoidismo<sup>1</sup> e podem ser confundidos com o curso natural da Síndrome de Down<sup>7</sup>.

No seguimento de saúde de crianças portadoras da Síndrome de Down, a avaliação da função tireoideana e a pesquisa de anticorpos antitireoideanos devem ser solicitados anualmente, visando o diagnóstico precoce da disfunção tireoideana, permitindo assim melhorar a qualidade de vida e a adaptação à sociedade dos portadores desta síndrome<sup>1,2,7,8,9</sup>.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar a prevalência de disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), durante o ano de 1999.



## **3. MÉTODO**

Este é um estudo observacional descritivo e longitudinal.

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo os Seres Humanos (Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde)<sup>10,11</sup> e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina - Projeto nº:134/2001 (Anexo I).

### **3.1 População do Estudo e Critérios de Inclusão**

A população de estudo constituiu-se de 133 crianças portadoras da Síndrome de Down atendidas no Ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do HIJG, encontradas pela análise dos prontuários relativos as consultas ambulatoriais totais durante o ano de 1999. Foram incluídas neste estudo as crianças que apresentavam disfunção tireoideana.

### **3.2 Procedimentos**

#### **3.2.1 Coleta dos dados da pesquisa**

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes, localizados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HIJG.

A coleta dos dados foi realizada após aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### **3.2.2 Variáveis**

As variáveis clínicas foram:

- Faixa etária na primeira e na última avaliação: os pacientes foram distribuídos de acordo com os critérios adotados no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>12</sup>, nas faixas etárias de neonatos (0 a 28 dias), lactentes (29 dias a



< 2 anos), pré-escolares ( 2 anos a < 6 anos), escolares ( 6 anos a < 10 anos), adolescentes (10 anos a 20 anos).

- Sexo.

- Cor ou raça : segundo classificação estatística pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>13,14</sup>.

- Procedência e Naturalidade: de acordo com as mesorregiões de SC, segundo o IBGE<sup>13,14</sup> (Anexo II).

- Sinais e sintomas na primeira avaliação: análise do quadro clínico relacionado à disfunção tireoideana ao diagnóstico.

- Doenças associadas: ocorrência de malformações e outras doenças associadas à Síndrome de Down.

- Antecedentes familiares de disfunção tireoideana.

- Peso e estatura dos pacientes na primeira e na última avaliação: foram utilizados os gráficos adotados pelo ambulatório de Genética do HIJG<sup>15</sup>. As 27 crianças foram divididas em dois grupos de acordo com as faixas etárias; de 0 a 2 anos incompletos, incluídos no gráfico correspondente a idade de 0 a 3 anos; e de 2 a 18 anos, incluídos no gráfico para a idade de 2 a 18 anos (Anexo III).

- Avaliação da etiologia da disfunção tireoideana nos pacientes com Síndrome de Down.

- Dose de levo-tiroxina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) utilizada na primeira e na última avaliação.

As variáveis laboratoriais deste estudo foram:

- TSH: dosado através do método de quimioluminescência, pelo kit DPC Medlab<sup>®</sup>.

Valores de referência de acordo com a idade dos pacientes são:

- 0 a <1 ano: 0,40 – 8,6  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 1 a <2 anos: 0,36- 7,6  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 2 a <3 anos: 0,33 – 6,7  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 3 a <4 anos: 0,33 – 6,3  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 4 a <5 anos: 0,34 – 6,1  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 5 a <6 anos; 0,34 – 6,0  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 6 a <7 anos: 0,35 – 5,8  $\mu\text{IU}/\text{ml}$
- 7 a <8 anos: 0,35 – 5,7  $\mu\text{IU}/\text{ml}$

- 8 a <9 anos: 0,35 – 5,6  $\mu$ IU/ml
- 9 a <10 anos: 0,36 – 5,5  $\mu$ IU/ml
- 10 a <11 anos: 0,36 – 5,5  $\mu$ IU/ml
- 11 a <12 anos: 0,36 – 5,4  $\mu$ IU/ml
- 12 a <99 anos: 0,40 – 4,0  $\mu$ IU/ml

- T<sub>4</sub> total: dosado através do método de quimioluminescência, pelo kit DPC Medlab<sup>®</sup>. Valores de referência de acordo com a idade dos pacientes são:

- 1 dia a <3 dias: 11,0 – 21,5 ng/dl
- 3 dias a 29 dias: 8,2 – 16,6 ng/dl
- 30 dias a <12 meses: 7,8 – 16,5 ng/dl
- 1 ano a <5 anos: 7,3 – 15,8 ng/dl
- 5 anos a <10 anos: 6,4 – 13,3 ng/dl
- 10 anos a 95 anos: 4,2 – 12,5 ng/dl

- T<sub>4</sub> livre: dosado através do método de quimioluminescência, pelo kit DPC Medlab<sup>®</sup>.

Valores de referência de acordo com a idade dos pacientes são:

- Eutireoidismo: 0,8 – 1,9 ng/dl
- Hipotireoidismo: inferior a 0,8 ng/dl
- Hipertireoidismo: 1,9 – 6,0 ng/dl

- T<sub>3</sub>: dosado através do método de quimioluminescência, pelo kit DPC Medlab<sup>®</sup>.

Valores de referência de acordo com a idade dos pacientes são:

- 1 a <3 dias: 32 – 216 ng/dl
- 7 dias a <1 mês: 50 – 250 ng/dl
- 1 mês a <12 meses: 110 – 280 ng/dl
- 12 meses a <5 anos: 105 – 270 ng/dl
- 5 anos a <10 anos: 94 – 241 ng/dl
- 10 anos a 99 anos: 60 – 200 ng/dl

- Anticorpo anti-peroxidase (Ac TPO): dosado pela técnica de quimioluminescência, pelo kit DPC Medlab<sup>®</sup>, com valores normais de até 35 UI/ml.

- Anticorpo anti-tireoglobulina (Ac Tireog): dosado pela técnica de quimioluminescência, pelo kit DPC Medlab<sup>®</sup>, com valores normais de até 40 UI/ml.

- Anticorpo anti-TRAB (receptor do TSH): dosado pelo ensaio radioreceptor, com os valores de referência abaixo:

- Negativo: 1 – 10 U/L
- Positivo: > 10 U/L

- Cariótipo: método de cultura em sangue periférico por 72 horas, pela técnica de bandas G.

As informações e valores laboratoriais considerados normais foram fornecidos pelo Ciência Laboratório Médico Ltda<sup>16</sup>, com filial no HIJG, situado em Florianópolis/SC, com exceção do cariótipo, exame que foi realizado no Laboratório Neurogene, também situado na mesma cidade.

Os exames de imagem avaliados para a descrição das alterações da tireóide foram:

- Cintilografia da tireóide.
- Ultra-sonografia da tireóide.

Os exames de imagem foram realizados de acordo com o local de preferência de cada paciente.

### **3.3 Análise Estatística**

As observações foram estruturadas em uma base de dados, utilizando-se o programa Excel – 2000 (Microsoft<sup>®</sup>).

As medidas descritivas média, mediana (md), desvio padrão (DP), máximo e mínimo e as tabelas de frequência foram os procedimentos estatísticos utilizados neste estudo<sup>17,18</sup>.

## 4. RESULTADOS

Dos 133 prontuários de crianças portadoras da Síndrome de Down analisados neste estudo, 27 pacientes (20,3%) apresentavam disfunção tireoideana.

A idade dos pacientes com disfunção tireoideana variou de 0 a 18 anos e 6 meses. Na Tabela I, pode-se observar que a faixa etária mais prevalente dos pacientes tanto na primeira avaliação quanto na última avaliação foi a pré-escolar.

**Tabela I – Distribuição dos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana segundo a idade e sexo na primeira e na última avaliação.**

| Grupo<br>Etário | Na primeira avaliação |              |           |              | Na última avaliação |              |           |              |
|-----------------|-----------------------|--------------|-----------|--------------|---------------------|--------------|-----------|--------------|
|                 | Masculino             |              | Feminino  |              | Masculino           |              | Feminino  |              |
|                 | n                     | %            | n         | %            | n                   | %            | n         | %            |
| Neonato         | 0                     | 0,0          | 1         | 7,7          | 0                   | 0,0          | 0         | 0,0          |
| Lactente        | 5                     | 35,7         | 4         | 30,8         | 1                   | 7,1          | 1         | 7,7          |
| Pré-escolar     | 5                     | 35,7         | 6         | 46,2         | 5                   | 35,7         | 7         | 53,8         |
| Escolar         | 2                     | 14,3         | 0         | 0,0          | 2                   | 14,3         | 3         | 23,1         |
| Adolescente     | 2                     | 14,3         | 2         | 15,4         | 6                   | 42,9         | 2         | 15,4         |
| <b>Total</b>    | <b>14</b>             | <b>100,0</b> | <b>13</b> | <b>100,0</b> | <b>14</b>           | <b>100,0</b> | <b>13</b> | <b>100,0</b> |

Fonte: SAME/HIJG – 1999



Em relação ao sexo, 14 pacientes (52%) eram do sexo masculino e 13 (48%) do sexo feminino.

Neste estudo, 26 pacientes (96%) eram de cor branca e 1 paciente (4%) era de cor negra.

O maior percentual de pacientes era natural e procedente da mesorregião da Grande Florianópolis (Figura 1). Nenhuma das 27 crianças era proveniente de outro estado brasileiro.

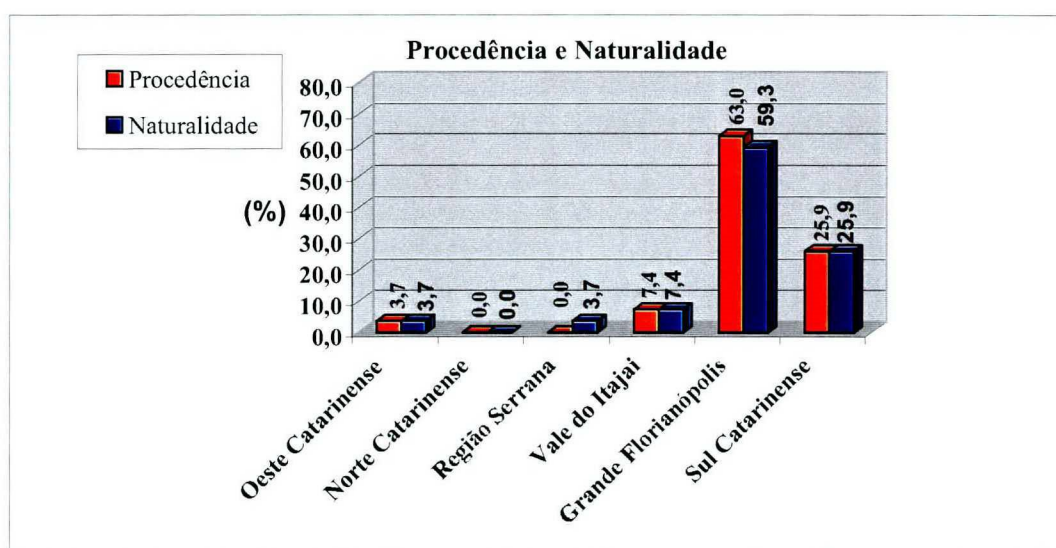


Figura 1 – Percentual de pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana por mesorregiões de saúde - SAME/HIJG/1999

Na primeira avaliação, 55,6% dos pacientes não apresentavam manifestações da disfunção tireoideana (Tabela II). O sintoma mais freqüente foi a constipação, presente em 37% dos pacientes. Dentre os sinais e sintomas classificados como outros, foram encontradas hérnia umbilical e voz rouca. Nenhum paciente apresentou déficit pômbero-estatural, bócio, livedo reticular ou pele infiltrada.

**Tabela II – Sinais e sintomas relacionados com a disfunção tireoideana encontrados nos pacientes com Síndrome de Down na primeira avaliação.**

| <b>Sinais e Sintomas</b> | <b>Pacientes (n=27)</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|-------------------------|----------|
| Assintomático            | 15                      | 55,6     |
| Constipação              | 10                      | 37,0     |
| Sonolência               | 2                       | 7,4      |
| Hipoatividade            | 3                       | 11,1     |
| Pele fria                | 3                       | 11,1     |
| Palidez                  | 1                       | 3,7      |
| Outros                   | 4                       | 14,8     |

Fonte: SAME/HIJG - 1999

Em 37% (10 pacientes) dos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana não havia doença associada. A Tabela III demonstra a frequência das doenças associadas.

**Tabela III – Distribuição das doenças associadas encontradas nos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana.**

| <b>Doenças Associadas</b>    | <b>Pacientes (n=27)</b> | <b>%</b> |
|------------------------------|-------------------------|----------|
| Malformação Cardíaca         | 13                      | 48,1     |
| Malformação Gastrointestinal | 1                       | 3,7      |
| Litíase Biliar               | 3                       | 11,1     |
| Testículos Ectópicos         | 1                       | 3,7      |
| Síndrome Mielodisplásica     | 1                       | 3,7      |
| Pé Torto Congênito           | 2                       | 7,4      |
| Alergia ao leite de vaca     | 1                       | 3,7      |
| Crises Convulsivas           | 2                       | 7,4      |

Fonte: SAME/HIJG - 1999

Nenhum paciente apresentava história familiar de doença tireoideana descrita no prontuário, sendo que em 67% dos casos não havia citação sobre este dado.

Os gráficos utilizados para demonstrar o peso e a estatura dos pacientes inclusos neste estudo estão expostos no Apêndice II, onde se observou que todos os 27 pacientes se encontravam dentro dos valores de normalidade dos percentis em relação à idade para a Síndrome de Down. Os dados não estavam registrados nos prontuários de 2 pacientes em relação ao peso e 3 pacientes em relação a estatura na primeira avaliação, assim como em 2 pacientes em relação ao peso e 8 pacientes em relação a estatura na última avaliação.

Todos os pacientes deste estudo apresentaram hipotireoidismo primário. A Tabela IV demonstra a frequência do diagnóstico etiológico.

**Tabela IV – Frequência do diagnóstico etiológico da disfunção tireoideana nos pacientes com Síndrome de Down.**

| <b>Etiologia</b>          | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---------------------------|----------|----------|
| Tireoidite de Hashimoto   | 15       | 55,6     |
| Hipotireoidismo Congênito | 4        | 14,8     |
| Sem diagnóstico           | 8        | 29,6     |

Fonte: SAME/HIJG – 1999

No presente estudo, 88,5% dos pacientes eram tratados com levo-tiroxina na primeira avaliação, e 66,6% estavam recebendo o tratamento na última avaliação. A dose média de levo-tiroxina utilizada na primeira avaliação foi de 4,3 µg/kg/dia, e na última avaliação foi de 3,1 µg/kg/dia (Tabela V).

**Tabela V – Dose de levo-tiroxina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ) utilizada nos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana na primeira e na última avaliação.**

| Tratamento                  | n                 | Média | Mediana | Desvio Padrão | Máximo | Mínimo |
|-----------------------------|-------------------|-------|---------|---------------|--------|--------|
| Tratamento inicial          | 21 <sup>(1)</sup> | 4,3   | 2,7     | 4,7           | 18,5   | 0,8    |
| Tratamento última avaliação | 18 <sup>(2)</sup> | 3,1   | 2,9     | 1,2           | 5,4    | 1,3    |

Fonte: SAME/HIJG - 1999

(1) Dado não obtido em 6 pacientes

(2) Dado não obtido em 9 pacientes

A distribuição destas doses por paciente está representada na Figura 2.

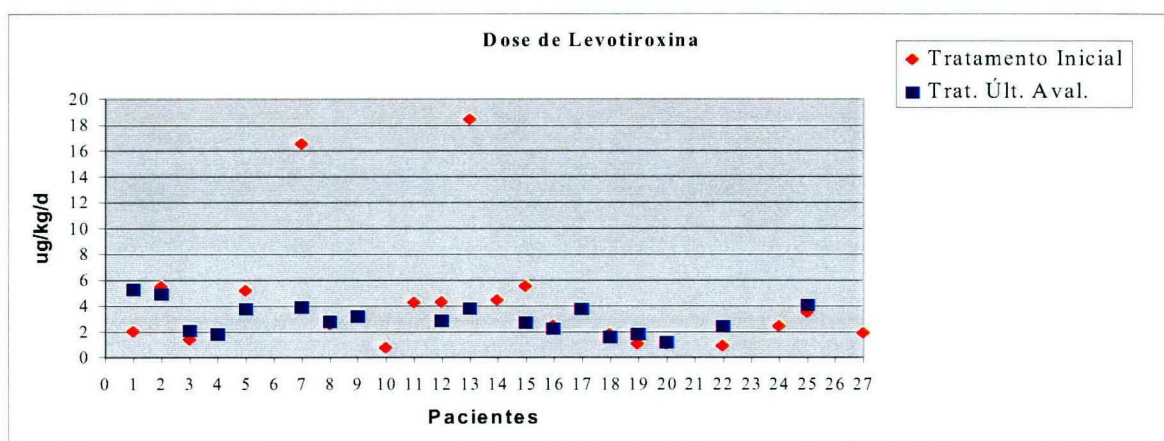


Figura 2 – Distribuição da dose utilizada de levo-tiroxina em relação aos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana - SAME/HIJG/1999

Na primeira avaliação, 77,8% dos pacientes apresentaram TSH elevado e 22,2% apresentavam valores dentro da faixa de normalidade. Na última avaliação, 48,1% dos pacientes apresentaram TSH elevado e 51,9% apresentavam valores dentro da faixa de normalidade. Quanto ao  $T_4$  livre, na primeira avaliação, 82,3% dos pacientes apresentavam este exame dentro dos valores da normalidade, 11,8% possuíam valores diminuídos, e apenas 5,9% (1 paciente) possuíam valor aumentado. Na última avaliação, 93,8% dos pacientes possuíam este exame dentro dos valores da normalidade e 11,8% dos pacientes possuíam valores diminuídos. As médias dos valores do TSH e  $T_4$  livre ( $T_4L$ ) encontradas na primeira e na última avaliação dos pacientes estão descritas na Tabela VI.



**Tabela VI - Valores do TSH ( $\mu$ IU/ml) e do T<sub>4</sub> livre (ng/dl) na primeira e na última avaliação encontrados nos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana.**

| Exames                 | n                 | Média | Mediana | Desvio Padrão | Máximo | Mínimo |
|------------------------|-------------------|-------|---------|---------------|--------|--------|
| TSH primeira avaliação | 27                | 23,0  | 10,0    | 33,5          | 140,0  | 1,6    |
| TSH última avaliação   | 27                | 6,9   | 4,9     | 7,4           | 37,9   | 0,5    |
| T4L primeira avaliação | 17 <sup>(1)</sup> | 1,2   | 1,2     | 0,4           | 2,2    | 0,6    |
| T4L última avaliação   | 16 <sup>(2)</sup> | 1,3   | 1,3     | 0,4           | 1,9    | 0,5    |

Fonte: SAME/HIJG - 1999

(1) Dado não obtido em 10 pacientes

(2) Dado não obtido em 11 pacientes

Na primeira avaliação, o hormônio T<sub>3</sub> estava dentro dos valores da normalidade em 83,3% dos pacientes, e em 16,7% estava diminuído. Na última avaliação, o exame tinha seu valor dentro da faixa de normalidade em todos os pacientes. Na primeira avaliação, os valores de T<sub>4</sub> total estavam dentro da normalidade para a faixa etária correspondente em 44,4% dos pacientes, e em 55,6% os mesmos estavam diminuídos; enquanto que na última avaliação, 84,6% dos pacientes apresentaram valores de T<sub>4</sub> total dentro da normalidade e 15,4% possuíam valores diminuídos. As médias dos valores do T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> total encontradas na primeira e na última avaliação dos pacientes estão descritas na Tabela VII.

**Tabela VII - Valores do T<sub>3</sub> (ng/dl) e do T<sub>4</sub> total (ng/dl) na primeira e na última avaliação dos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana.**

| Exames                | n                 | Média | Mediana | Desvio Padrão | Máximo | Mínimo |
|-----------------------|-------------------|-------|---------|---------------|--------|--------|
| T3 primeira avaliação | 6 <sup>(1)</sup>  | 159,8 | 156,0   | 51,2          | 227,0  | 81,7   |
| T3 última avaliação   | 3 <sup>(2)</sup>  | 130,5 | 125,0   | 15,5          | 148,0  | 118,5  |
| T4 primeira avaliação | 9 <sup>(3)</sup>  | 8,2   | 7,2     | 2,3           | 11,0   | 4,6    |
| T4 última avaliação   | 13 <sup>(4)</sup> | 10,2  | 10,5    | 3,3           | 14,3   | 3,8    |

Fonte: SAME/HIJG - 1999

(1) Dado não obtido em 21 pacientes

(2) Dado não obtido em 24 pacientes

(3) Dado não obtido em 18 pacientes

(4) Dado não obtido em 14 pacientes

O percentual de positividade, negatividade ou ausência da pesquisa de anticorpos antiperoxidase (Ac TPO), anti-tireoglobulina (Ac Tireog) e anticorpo anti-receptor de TSH (Ac TRAB), na primeira e na última avaliação estão demonstrados nas Figuras 3 e 4.

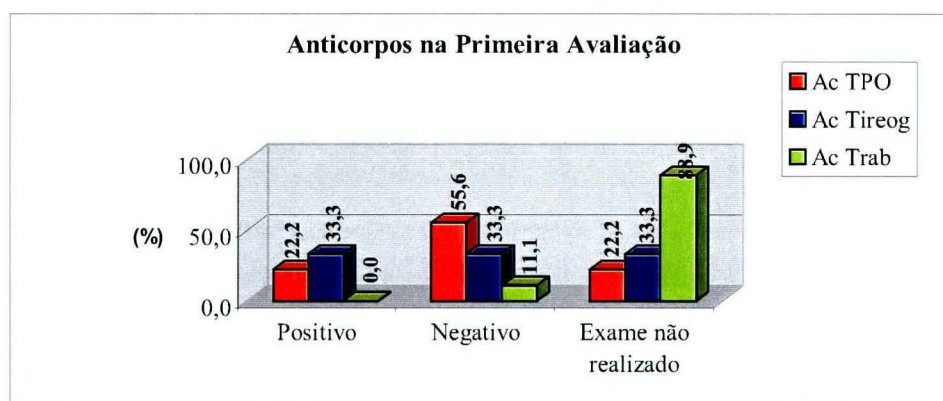


Figura 3 - Percentual de anticorpos na primeira avaliação dos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana – SAME/HIJG/1999

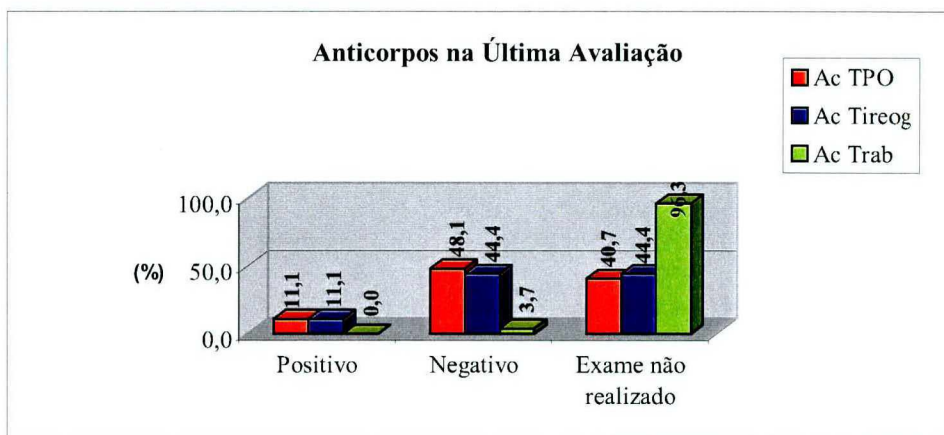


Figura 4 - Percentual de anticorpos na última avaliação Síndrome de Down e disfunção tireoideana – SAME/HIJG/1999

A Tabela VIII demonstra a frequência de positividade dos anticorpos antitireóide nos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana.

**Tabela VIII – Frequência da positividade dos anticorpos antitireóide nos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana.**

|                    | Na primeira avaliação |      | Na última avaliação |      |
|--------------------|-----------------------|------|---------------------|------|
|                    | n                     | %    | n                   | %    |
| Ac TPO             | 21                    | 28,6 | 16                  | 18,7 |
| Ac Tireog          | 21                    | 38,1 | 15                  | 20   |
| Ac TPO + Ac Tireog | 3                     | 14,3 | 2                   | 13,3 |

Fonte: SAME/HIJG – 1999

Dos 27 pacientes, 59% (n=16) apresentaram o cariótipo no prontuário. Destes, em 94% encontrou-se trissomia do 21, sendo que neste grupo se incluiu 1 paciente que apresentou a trissomia do 7 associada. Em 1 paciente (6%) encontrou-se translocação ( Figura 5 ).

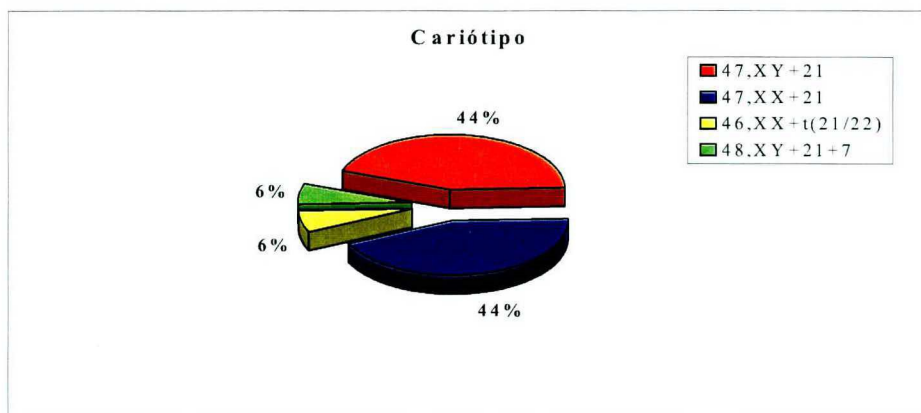


Figura 5 – Percentual do cariótipo encontrado nos pacientes portadores da Síndrome de Down e disfunção tireoideana – SAME/HIJG/1999

A figura 6 demonstra os percentuais dos achados ultra-sonográficos e cintilográficos tireoideanos. Dos 9 pacientes (33,3%) com ultra-sonografias alteradas, 6 exames demonstravam heterogenicidade do parênquima da glândula e hipocogenicidade, característica de Tireoidite de Hashimoto; enquanto 3 exames demonstraram hipotireoidismo congênito, com 1 caso de agenesia e 2 casos de disgenesia hipoplásica da tireóide. Seis (22,2%) pacientes apresentavam alteração cintilográfica, sendo que 4 deles tiveram como diagnóstico a Tireoidite de Hashimoto (hipocaptação de iodo radioativo), 1 possuía agenesia da tireóide e 1 disgenesia hipoplásica da tireóide.

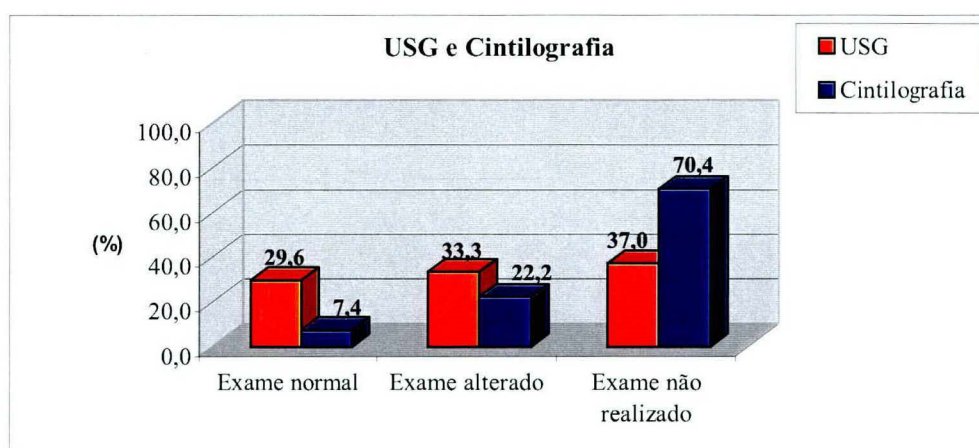


Figura 6 – Percentual dos achados ultra-sonográficos e cintilográficos tireoideanos nos pacientes com Síndrome de Down e disfunção tireoideana – SAME/HIJG/1999



## 5. DISCUSSÃO

É descrito na literatura maior prevalência de disfunções tireoideanas nos pacientes que possuem Síndrome de Down, sendo o hipotireoidismo o mais freqüente<sup>1,6</sup>. A etiologia desta associação ainda não está bem elucidada, e vários fatores de risco já foram apontados para o desencadeamento da disfunção tireoideana nestes pacientes, como a auto-imunidade<sup>1,2,7,9</sup>.

No estudo realizado por Karlsson B et al.<sup>7</sup>, um terço dos pacientes apresentou disfunção tireoideana, assim como em 47% dos pacientes pesquisados por Castro Lobera A et al.<sup>19</sup>. Na amostra do estudo realizado por Rubello D et al.<sup>20</sup>, foi observado uma prevalência de 34% de disfunção tireoideana. No estudo realizado por Simon MN<sup>21</sup>, 18,5% dos pacientes pesquisados apresentavam disfunção tireoideana. Nesta pesquisa foi encontrada a prevalência de 20,3% de disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down. A menor prevalência observada nesta pesquisa em relação a alguns estudos citados pode ter ocorrido pelas diferentes faixas etárias entre os pacientes dos estudos realizados anteriormente e dos diferentes métodos diagnósticos das doenças.

Quanto à idade de surgimento da disfunção tireoideana, Karlsson B et al.<sup>7</sup> relatam que 50% de seus pacientes adquiriram a doença antes dos 8 anos de idade, enquanto que outros 50% desenvolveram a doença após esta idade. Está descrito na literatura que a disfunção tireoideana, principalmente de origem auto-imune, tem prevalência ascendente com o aumento da idade<sup>6,22</sup>. Outros estudos não encontraram correlação entre a dosagem alterada dos hormônios tireoideanos e a idade do paciente, apesar de encontrar maior positividade de anticorpos anti-tireóide em pacientes com idade mais avançada<sup>23</sup>. Quanto à faixa etária dos pacientes ao diagnóstico e na última avaliação, neste estudo os pré-escolares tiveram maior prevalência, sendo que esta foi de, respectivamente, 81,9% e 89,5% (Tabela I). Este achado explica a menor prevalência de disfunção tireoideana encontrada nesta população se comparada aos estudos anteriores.

Em relação ao sexo, algumas pesquisas na literatura encontraram maior predominância do sexo feminino<sup>23</sup>; outros não encontraram diferença entre os sexos<sup>7,19,22</sup>; e

alguns detectaram maior prevalência no masculino<sup>6,24</sup>. Nesta pesquisa, foi observado que 52% dos pacientes eram do sexo masculino.

No Estado de Santa Catarina, a cor negra ocorre em 1,8% da população<sup>14</sup>. Neste estudo, apenas 1 paciente era da cor negra. Todos os pacientes eram naturais e procedentes do Estado de Santa Catarina, sendo que predominavam pacientes da mesorregião da Grande Florianópolis. Isto provavelmente é explicado pelo fato do HIJG estar localizado na mesma mesorregião (Figura 1).

Vários autores já afirmaram que existe dificuldade em se identificar os sinais e sintomas da disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down, pela sobreposição de sintomas das duas doenças<sup>1,6,7,9,19,24,25</sup>. Há os que justificam esta dificuldade diagnóstica pela limitação dos próprios pacientes em relacionar seus sinais e sintomas, ou pela possível aceitação destes por parte dos médicos como fazendo parte da Síndrome de Down, já que os pacientes portadores desta síndrome possuem algum grau de retardo mental<sup>23</sup>. Cutler AT et al.<sup>26</sup> encontraram em seu estudo pacientes com hipotireoidismo adquirido que apresentavam há três meses um quadro de constipação, letargia, diminuição da velocidade de crescimento, e excessiva queda do desenvolvimento neuropsicomotor, e relataram inclusive que estes sintomas foram inicialmente atribuídos à Síndrome de Down, mas resolvidos rapidamente com a suplementação do hormônio tireoideano. No presente estudo, 55,6% dos pacientes eram assintomáticos na primeira avaliação, 37% apresentavam constipação e 14,8% outros sintomas como hérnia umbilical e voz rouca (Tabela II). Talvez o maior índice de pacientes assintomáticos seja explicado por esta dificuldade de identificar os sinais e sintomas da disfunção tireoideana.

É muito freqüente a associação de outras doenças ao paciente portador desta síndrome. A doença cardíaca pode estar presente em aproximadamente 40% a 50% dos pacientes na forma de cardiopatia congênita, sendo as mais comuns os defeitos de septo ventricular, defeitos do coxim endocárdico e malformações da válvula atrioventricular<sup>1,8,27</sup>. Isto também foi verificado neste estudo, onde 48,1% dos pacientes apresentaram malformação cardíaca. As malformações do trato gastrointestinal podem estar presentes em até 12% dos pacientes<sup>1,8,27</sup>. A função imune geralmente está deprimida nos pacientes com Síndrome de Down, levando a uma maior suscetibilidade de infecções e aumento de mortalidade pelas mesmas, e maior possibilidade do surgimento de neoplasias malignas como a leucemia. Ainda sabe-se que estes pacientes possuem maior predisposição às doenças auto-imunes<sup>25</sup>, como o



diabetes mellitus tipo 1, falência adrenal, hepatite crônica ativa, doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto, doença celíaca e alopecia areata<sup>2</sup>. A alopecia areata e o lupus eritematoso sistêmico já foram descritos em associação com disfunção tireoideana em estudos prévios<sup>23</sup>. Cutler AT et al.<sup>26</sup> encontraram em seu estudo positividade da doença de Hirschsprung e da atresia duodenal em pacientes com hipotireoidismo congênito. Em 37% dos pacientes incluídos neste estudo foram encontradas outras doenças como a litíase biliar, crises convulsivas, pé torto congênito, alergia ao leite de vaca, testículos ectópicos e síndrome mielodisplásica (Tabela III).

Em pesquisa realizada por Samuel AM et al.<sup>28</sup> todos os progenitores da amostra do estudo mostraram-se clinicamente e bioquimicamente eutireoideanos, e apenas um dos progenitores apresentou anticorpos anti-tireoideanos positivos. A disfunção auto-imune da tireóide tem sido considerada um possível fator de risco para a ocorrência de não-disjunção meiótica. O mecanismo pelo qual este evento ocorre ainda não está bem esclarecido apesar de estudos relatarem que 20 a 30% das mães que geraram crianças com Síndrome de Down possuem algum grau de disfunção tireoideana<sup>25</sup>. No que diz respeito ao encontro de antecedentes familiares de disfunção tireoideana nos pacientes deste estudo, 67% não possuía em seu prontuário esta informação. Seria interessante realizar com mais frequência esta pergunta aos progenitores, uma vez que a etiologia da doença tireoideana nestes pacientes não está bem elucidada, e um estudo do potencial genético na transmissão da disfunção tireoideana pode ajudar a esclarecer esta questão.

Segundo o estudo realizado por Leão LMSCM et al.<sup>29</sup>, 83% dos pacientes com Síndrome de Down e estatura situada abaixo 25<sup>o</sup> percentil, de acordo com a Tabela de Turner, apresentavam alguma alteração funcional tireoideana; e pacientes com estatura abaixo do terceiro percentil consistentemente apresentavam TSH elevado, evidenciando assim uma correlação significativa entre hipofunção tireoideana e baixa estatura. Na presente pesquisa, nenhum paciente apresentou déficit pômbero-estatural (Apêndice II), provavelmente porque o diagnóstico da disfunção tireoideana foi feito precocemente, já que a avaliação da função desta glândula faz parte da rotina de acompanhamento dos pacientes com Síndrome de Down atendidos no Ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do HIJG.

No estudo realizado por Jimenez-Lopez V et al.<sup>24</sup>, a prevalência de hipotireoidismo congênito foi de 0,4%. Já o estudo de Karlsson B et al.<sup>7</sup> não encontrou pacientes com hipotireoidismo congênito, apesar de alguns deles apresentarem hipoplasia da tireóide. O

hipotireoidismo congênito é comum na Síndrome de Down, sendo cerca de 30 vezes mais freqüente nestes pacientes em relação à população geral<sup>7</sup>, e parece não estar relacionado com fenômenos autoimunes<sup>25</sup>. Cutler AT et al.<sup>26</sup> encontraram 6,12% pacientes com hipotireoidismo congênito, e 4,1% dos pacientes com hipotireoidismo adquirido e positividade para os anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina. O estudo realizado por Samuel AM et al.<sup>28</sup> encontrou anticorpos anti-tireoideanos e hipotireoidismo em apenas um paciente situado na faixa etária de 1 a 5 anos. Outros estudos revelam que a incidência dos distúrbios tireoideanos de aproximadamente 20% nas crianças com Síndrome de Down, sendo o hipotireoidismo o distúrbio mais comum<sup>1</sup>. Pela análise dos exames laboratoriais, todos os pacientes deste estudo apresentaram hipotireoidismo primário e houve prevalência de hipotireoidismo adquirido (Tireoidite de Hashimoto), que ocorreu em 55,5% dos pacientes. O hipotireoidismo congênito ocorreu em 14,8% dos pacientes, e 29,6% deles ficaram sem o diagnóstico etiológico da disfunção tireoideana que possuíam, pois os exames laboratoriais presentes no prontuário não foram suficientemente esclarecedores (Tabela IV). Assim, observou-se que nos pacientes estudados houve maior prevalência tanto das doenças tireoideanas adquiridas quanto das congênitas em comparação com os estudos anteriores. Sugere-se que estas diferenças ocorreram pela diferentes amostras existentes nestes estudos, principalmente no que diz respeito à faixa etária dos pacientes. A elevada prevalência de tireoidite auto-imune na população de adultos com Síndrome de Down fez com que alguns autores sugerissem ser esta também a principal causa de hipotireoidismo na população infantil<sup>30</sup>. Outros estudos evidenciam que a prevalência de anticorpos antitireóide aumenta com a puberdade e com a idade dos pacientes<sup>6,22</sup>. Levando-se em consideração esta afirmação, o acompanhamento mais prolongado destes pacientes revelaria porcentagens de positividade dos anticorpos ainda maiores, já que a maioria dos pacientes deste estudo estava compreendida na faixa etária pré-escolar.

Karlsson B et al.<sup>7</sup> constataram que as crianças hipotireoideanas com Síndrome de Down apresentaram maior velocidade de crescimento após um ano da introdução do tratamento com levo-tiroxina. Encorajaram ainda a reposição hormonal nestas crianças, mesmo no caso de hipotireoidismo bioquimicamente compensado ( $T_4$  normal com TSH elevado), alegando que esta pode prevenir o aparecimento de sinais e sintomas mais graves de hipotireoidismo. Além disso, a levo-tiroxina é uma medicação de fácil administração e praticamente sem efeitos adversos. Contrariando esta afirmação, alguns pesquisadores alegam



que, de acordo com seus estudos, a quantidade de pacientes muito jovens com disfunção tireoideana que necessita de tratamento é muito reduzida<sup>28</sup>. De acordo com Calliari LEP<sup>4</sup>, o acerto terapêutico mais exato da dose de levo-tiroxina deve levar em consideração os níveis de TSH e T<sub>4</sub> realizados durante o acompanhamento do paciente. No estudo realizado por Ivarsson AS et al.<sup>22</sup>, 24% dos pacientes estavam sob tratamento com levo-tiroxina. No presente estudo, 88,5% dos pacientes estavam recebendo tratamento com levo-tiroxina na primeira avaliação, sendo que a dose média utilizada foi de 4,3 µg/kg/dia, e 66,6% dos pacientes estavam recebendo o tratamento na última avaliação, com dose média de 3,1 µg/kg/dia (Tabela V e Figura 2). Os pacientes que não estavam recebendo a medicação possuíam apenas anticorpos antitireóide positivos, porém ainda com a função tireoideana normal.

Na pesquisa realizada por Jimenez-Lopez V et al.<sup>24</sup>, 50% dos pacientes estudados possuíam dosagens de TSH alteradas. Todos os pacientes deste estudo apresentavam dosagem de TSH na primeira e última avaliação e nenhum paciente apresentou nível de TSH diminuído. Na primeira avaliação, 22,2% apresentavam valores dentro da faixa de normalidade. Na última avaliação, 48,1% dos pacientes apresentaram TSH elevado. Pacientes com níveis de TSH dentro da faixa de normalidade na primeira avaliação possuíam um hipotireoidismo compensado pelo tratamento com levo-tiroxina ou apenas anticorpos antitireóide positivos e função tireoideana ainda preservada. Os valores de TSH ainda alterados na última avaliação dos pacientes são justificados pela não adesão ao tratamento, pelo não ajuste da dose para compensar o hipotireoidismo, ou ainda por não ter iniciado o tratamento até o momento da última avaliação. A média encontrada por Jimenez-Lopez V et al.<sup>24</sup> foi de  $6,53 \pm 2,66$  µIU/ml, assim como no estudo publicado por Leão LMCSM et al.<sup>29</sup> a média foi de  $2,38 \pm 0,95$  µIU/ml. A média do valor do TSH mais o desvio padrão na primeira e última avaliação foi, respectivamente, de  $23 \pm 33,5$  µIU/ml e  $6,9 \pm 7,4$  µIU/ml (Tabela VI). Estas diferenças nos valores de TSH talvez se correlacionem com a faixa etária dos pacientes de cada estudo.

A média do T<sub>4</sub> livre encontrada por Jimenez-Lopez V et al.<sup>24</sup> foi de  $1,12 \pm 0,20$  ng/dl, enquanto a encontrada por Leão LMCSM et al.<sup>29</sup> foi de  $1,09 \pm 0,21$  ng/dl, o que também foi verificado no presente estudo, onde a média mais o desvio padrão dos valores do T<sub>4</sub> livre na primeira e última avaliação foi de respectivamente,  $1,2 \pm 0,4$  ng/dl e  $1,3 \pm 0,4$  ng/dl (Tabela VI). Apenas 1 paciente possuía o valor do T<sub>4</sub> livre aumentado. A “crise hashitóxica” pode ser

definida como uma fase de estimulação tireoideana com sinais de hipertireoidismo, autolimitada e transitória, que pode ocorrer durante a evolução de uma Tireoidite de Hashimoto. Durante esta fase da doença, há uma importante lesão glandular com liberação de grande quantidade de hormônio tireoideano na circulação<sup>4,31</sup>. O valor aumentado do T<sub>4</sub> livre naquele paciente representa uma “crise hashitóxica”, já que este paciente teve o diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto e apresentava seu TSH diminuído.

A média do T<sub>3</sub> encontrada por Leão LMCSM et al.<sup>29</sup> foi de 351,00±63,93 ng/dl. A média mais o desvio padrão dos valores do T<sub>3</sub> na primeira e última avaliação foi de respectivamente, 159,8±51,2 ng/dl e 130,5±15,5 ng/dl (Tabela VII).

A média mais o desvio padrão dos valores do T<sub>4</sub> total na primeira e última avaliação foi de respectivamente, 8,2±2,3 ng/dl e 10,2±3,3ng/dl (Tabela VII). A dosagem do T<sub>4</sub> total vem sendo substituída pela dosagem do T<sub>4</sub> livre. Em função disto poucos pacientes possuíam este exame em seu prontuário e não foram encontradas referências que se utilizassem deste exame laboratorial para a análise da função tireoideana.

No estudo realizado por Castro Lobera A et al.<sup>19</sup>, 16,5% dos pacientes apresentavam anticorpos anti-peroxidase (Ac TPO) positivos, e 6,08% pacientes apresentavam anticorpos anti-tireoglobulina (Ac Tireog) positivos. Já no estudo desenvolvido por Rubello D et al.<sup>20</sup>, aproximadamente 70 a 80% possuíam apenas o Ac TPO positivo, 10 a 15% possuíam apenas o Ac Tireog positivo e 15 a 20% apresentavam ambos os anticorpos positivos. Ivarsson SA et al.<sup>22</sup> também evidenciou que 31% dos pacientes possuíam apenas o Ac TPO positivo, 36% possuíam apenas o Ac Tireog positivo e 29% apresentavam ambos os anticorpos positivos. Leão LMCSM et al.<sup>29</sup> detectaram Ac TPO em 37,2% dos pacientes da pesquisa. Estes dados podem ser comparados com o presente estudo, conforme a Tabela VIII.

Rubello D et al.<sup>20</sup> detectaram em aproximadamente 5 a 10% dos pacientes a positividade do anticorpo Anti-receptor do TSH conjuntamente com o Ac TPO. O encontro da pesquisa deste anticorpo neste estudo foi escasso, sendo que nos pacientes que possuíam este exame disponível no prontuário obteve-se a negatividade para o mesmo, tanto na primeira quanto na última avaliação.

No trabalho realizado por Jimenez-Lopez V et al.<sup>24</sup>, todos os pacientes tiveram seu diagnóstico clínico da Síndrome de Down comprovado com estudo cromossômico, sendo que todos os pacientes possuíam a trissomia do 21. Já Samuel AM et al.<sup>28</sup> encontraram em 54 pacientes de sua pesquisa 45 casos de trissomia, 5 casos de translocação e 4 casos de



mosaicismo. Estes dados podem ser comparados com o presente estudo (Figura 5), onde 59% dos pacientes apresentavam o cariótipo disponível em seus prontuários, e destes 94% possuíam como erro genético a trissomia do 21 (47,XX ou XY) e apenas 6% (1 paciente) apresentava translocação (46,XX t21/22). Em 1 paciente incluído nas trissomias foi encontrado o cariótipo 48,XY+21+7, e este era portador de síndrome mielodisplásica. Possivelmente os pacientes sem cariótipo tiveram seu diagnóstico essencialmente clínico. Apesar de o diagnóstico clínico destes pacientes ser de fácil realização, seria interessante a análise cromossômica dos mesmos para diagnosticar casos de translocação e mosaicismo<sup>27</sup>.

A ultra-sonografia da tireóide tem como principal finalidade definir o volume do tecido tireoideano, determinar as características e o número de lesões e diferenciar a massa tireoideana de outras adjacentes extratireoideanas. A tireóide normal é uniformemente hiperecótica<sup>31,32</sup>.

A cintilografia tireoideana tem como finalidade a detecção de tecido tireoideano funcional em situação normal ou ectópica, e suas principais indicações seriam a avaliação do hipotireoidismo neonatal, o estudo do hipertireoidismo e o diagnóstico de nódulos tireoideanos ou de massas cervicais na linha média<sup>31,32</sup>.

Na Tireoidite de Hashimoto, os achados ultra-sonográficos podem consistir em perda da hiperecogenicidade normal da glândula, com uma progressiva diminuição do seu tamanho no curso de evolução da doença. Já a cintilografia é muito variável e está relacionada com a fase em que a doença se encontra, podendo registrar uma tireóide homogênea e aumentada de tamanho, normal com áreas focais de perda de captação ou ainda ausência completa de um lóbulo<sup>31,32</sup>.

O hipotireoidismo congênito pode corresponder a um déficit enzimático ou a uma disgenesia da tireóide, que inclui agenesia completa – demonstrada pela cintilografia como ausência de tecido glandular desde a boca até o mediastino, e disgenesia hipoplásica – caracterizada na cintilografia como uma marcada redução do volume da glândula em situação normal ou ectópica<sup>31,32</sup>. Seu diagnóstico etiológico é estabelecido com a realização da cintilografia da tireóide com <sup>99</sup>Tc, ou <sup>123</sup>I, ultra-sonografia e dosagem da concentração sérica da tireoglobulina<sup>33,34,35,36</sup>.

Cutler AN et al.<sup>26</sup> obtiveram em sua amostra dois pacientes com hipotireoidismo congênito que realizaram cintilografia com <sup>123</sup>I e apresentaram baixa captação radioativa. No presente estudo, 9 (33,3%) pacientes apresentavam alteração da ultra-sonografia da tireóide.

Destes, 6 exames caracterizaram uma Tireoidite de Hashimoto, 1 caso de agenesia e 2 casos de disgenesia hipoplásica da tireóide. Apenas 6 (22,2%) pacientes apresentavam alteração na cintilografia, sendo que 4 deles tiveram como diagnóstico a Tireoidite de Hashimoto, 1 possuía agenesia da tireóide e 1 disgenesia hipoplásica da tireóide (Figura 6).

O presente estudo demonstrou que a prevalência da disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down é relativamente alta. Estudos anteriores encontraram uma grande quantidade de pacientes nos quais não havia sido identificada a disfunção tireoideana até a realização dos trabalhos. Como exemplo, Castro Lobera A et al.<sup>19</sup> e Friedman DL et al.<sup>23</sup> relataram este fato em 50,6% e em 20,3% de suas amostras, respectivamente. Baseado nestes dados e sabendo que os sinais e sintomas da disfunção tireoideana se confundem facilmente com os da Síndrome de Down<sup>1,6,7,9,19,24,25,37</sup>, sugere-se que os pacientes portadores deste erro genético sejam acompanhados com provas da função tireoideana regularmente, com especial atenção à triagem neonatal e à pesquisa de anticorpos anti-tireoideanos, que poderão estar presentes antes do aparecimento da disfunção tireoideana. Desta maneira, previnem-se as conseqüências de um hipotireoidismo não diagnosticado nestes pacientes, o qual pode comprometer e levar à piora do desenvolvimento físico e mental dos mesmos.

## **6. CONCLUSÃO**

A prevalência de disfunção tireoideana nos pacientes portadores da Síndrome de Down atendidos no ambulatório de Genética e Endocrinologia Pediátrica do HIJG durante o ano de 1999 foi de 20,3%.

## 7. REFERÊNCIAS

01. Gilbert P. Down's syndrome. In: Gilbert P. The A-Z reference book – syndromes and inherited disorders. 2. ed. London: Stanley Thomes; 1996. p.89-93.
02. Rozone G, Mustacchi Z. Tireóide e síndrome de Down. In: Rozone G, Mustacchi Z. Síndrome de Down: aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: CID Ed.; 1990. p.100-13.
03. Wartofsky L. Doenças da tireóide. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al., editores. Harrison - medicina interna. 14.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill ; 1998. p.2134-59.
04. Calliari LEP. Hipotireoidismo. In: Monte A, Longui CA, Calliari LEP. Endocrinologia para o pediatra. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p.114-8.
05. Scaliassi NM. Hipertireoidismo. In: Monte A, Longui CA, Calliari LEP. Endocrinologia para o pediatra. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p.124-7.
06. Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. Am J Dis Child 1985; 139:636-9.
07. Karlson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 1998;79:242-5.
08. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Distúrbios citogenéticos do autossomos. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editores. Robbins - patologia estrutural e funcional. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1996. p.138-40.
09. Luca GR de. Guia de supervisão de Saúde em crianças portadoras da síndrome de Down. In: Fernandes VR, Fischer Jr R, Pereira LDC, organizadores. Manual de terapêutica – pediatria. 2.ed. Florianópolis: Associação Catarinense de Medicina; 1999. p.368-70.
10. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n.196 de 10 Out. 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1996 Out 16; n.201, Seccção 1:21082-5.



11. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n.251 de 05 Ago. 1997. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [publicação on-line capturada em dia 17. Set. 2001: 8 telas]. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>.
12. Marcondes E, Machado DVM, Setian N, Carrara FR. Crescimento e desenvolvimento. In: Marcondes E, coordenador. *Pediatria básica*. 8.ed. São Paulo: Sarvier; 1994;. P.35-63.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 1991: características gerais da população e instrução – SC. Brasília; 1991. v. 23.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Departamento de População e Indicadores Sociais. Síntese de indicadores sociais 1999: estudos e pesquisas.: Informação demográfica e sócio-econômica. Brasília; 2000. v. 4.
15. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 1988;81(1):102-110.
16. Diagnostic Products Corporation (DPC). Valores laboratoriais de acordo com as referências do aparelho Immulite. Los Angeles (CA); 2001.
17. Pereira MG. Métodos empregados em epidemiologia. In: Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.269-88.
18. Guedes MLS, Gueses JS. *Bioestatística para profissionais de saúde*. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico; 1998.
19. Castro Lobera A, Linares Garcia-Valdecasas R. A thyroid function study in subjects with Down's syndrome. *Aten Primaria* 1999;23(2):87-90.
20. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18(1):35-40.
21. Simon MN. Incidência de Disfunção Tireoideana em pacientes com síndrome de Down atendidos no Ambulatório do Hospital Infantil Joana de Gusmão [monografia]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1997. 27p.
22. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1997;86(10):1065-7.

23. Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149(9):1990-3.
24. Jimenez-Lopez V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome. *Invest Clin* 2001;42(2):123-30.
25. Kennedy RL, Jones TH, Cuculke HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol* 1992;37(6):471-6.
26. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid Function in Young Children with Down Syndrome. *Am J Dis Child* 1986;140(5):479-83.
27. Marmo DB, Guerra Júnior G. Associação entre síndrome de Down, hipotireoidismo por tireoidite auto-imune e diabetes mellitus insulino-dependente: relato de caso. *Rev Paul Pediatr* 1996;14(1):35-6.
28. Samuel AM, Krishna MDS, Kadival GV, Patel ZM, Mehta MN, Ganatra RD, et al. Thyroid function studies in young Down's syndrome. *Indian J Med Res* 1981;73:223-7.
29. Leão LMCSM, Maia JA, Almeida JCC, Lemos M, Cytryn MH, Melichar AC, et al. Estudo da função tireóidea na síndrome de Down. *J Bras Med*, 1994;66(4):133-45.
30. Sare Z, Ruvalcaba RH, Kelley VC. Prevalence of thyroid disease in Down syndrome. *Clin Genet* 1978;14(3):154-8.
31. Setian N. Tireoidites. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém nascido ao adolescente*. São Paulo: Sarvier; 1989. p.244-53.
32. Gobs AR, Jakubik MZ, Vallecillo SB. Diagnostico por la imagen en endocrinologia pediátrica. In: Pombo Arias M, editor. *Tratado de endocrinologia pediátrica*. 2.ed. Madrid: Diaz de Santos; 1997. p.1286-91.
33. Muir A, Daneman D, Danema A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenitalhypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142:214-6.
34. Yoshimura R, Kodama S, Nakamura H. Classification of congenital hypothyroidism based on scintigraphy, ultrasonography and serum thyroglobulin level. *Kobe J Med Sci* 1995;41(3):71-82.



35. Takashima S, Nomura N, Tanaka H, Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1117-23.
36. De Bruyn R, Ng WK, Taylor J, Campbell F, Mitton SG, Dicks-Mireaux C, et al. Neonatal hypothyroidism: comparison of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1994-8.
37. Guimarães MM. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoideano em crianças com síndrome de Down. *Jornal de Pediatria* 2002;78(4):259-60.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado de acordo com a Normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, pela Resolução nº 001/2001, aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 05 de julho de 2001.

## **APÊNDICES**

## **APÊNDICE 1**

**Protocolo de pesquisa para a coleta de dados dos pacientes**



## Protocolo de Pesquisa

Nome: \_\_\_\_\_ N° prontuário: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo: ( )F ( )M

Cor: ( )Branca ( ) Negra ( ) Amarela ( ) Outra

Procedência: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Idade na última avaliação: \_\_\_\_\_

Idade na primeira avaliação: \_\_\_\_\_

Sinais e Sintomas na primeira avaliação: ( ) assintomático ( ) constipação ( ) DPEstat  
( ) sonolência ( ) bócio ( ) hipoatividade ( ) pele fria ( ) palidez ( ) livedo reticulares  
( ) pele infiltrada ( ) outros \_\_\_\_\_

Doenças associadas: ( ) malformação cardíaca ( ) malformação gastrointestinal ( ) DM1  
( ) doença celíaca ( ) leucemia aguda ( ) ausentes ( ) outras \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares D. tireoideana: \_\_\_\_\_

USG tireóide: \_\_\_\_\_

Cintilografia Tireóide: \_\_\_\_\_

Cariótipo: \_\_\_\_\_

Exames e Medidas:

|                   | PRIMEIRA AVALIAÇÃO | ÚLTIMA AVALIAÇÃO |
|-------------------|--------------------|------------------|
| PESO              |                    |                  |
| ESTATURA          |                    |                  |
| TSH               |                    |                  |
| T3                |                    |                  |
| T4                |                    |                  |
| T4 LIVRE          |                    |                  |
| AC ANTI TPO       |                    |                  |
| AC ANTI TIREOGLOB |                    |                  |
| AC ANTI TRAB      |                    |                  |

Tratamento e Dose:

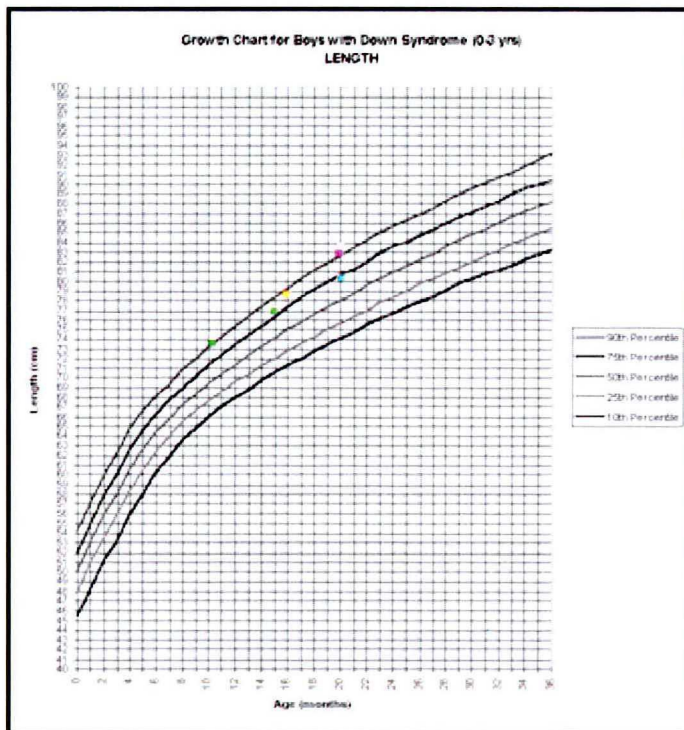
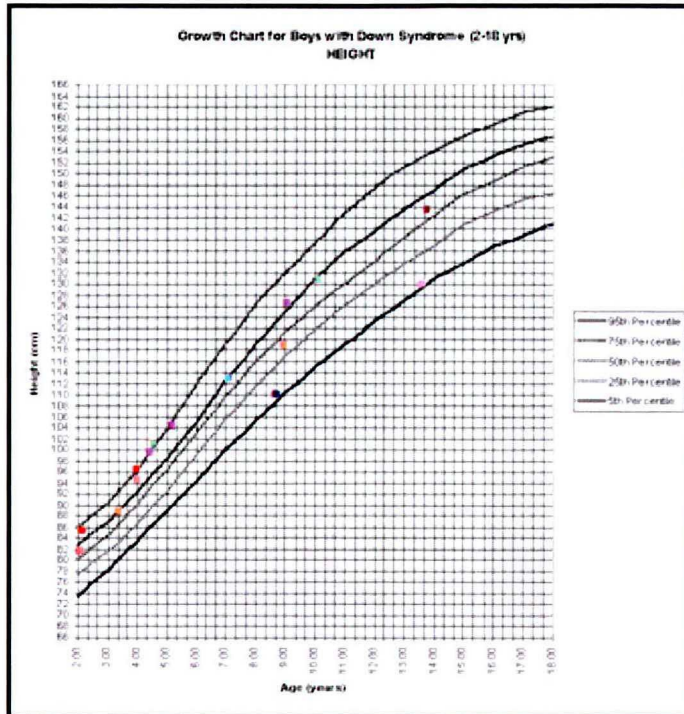
Medicamento: \_\_\_\_\_

| DOSE PRIMEIRA AVALIAÇÃO | DOSE ÚLTIMA AVALIAÇÃO |
|-------------------------|-----------------------|
|                         |                       |

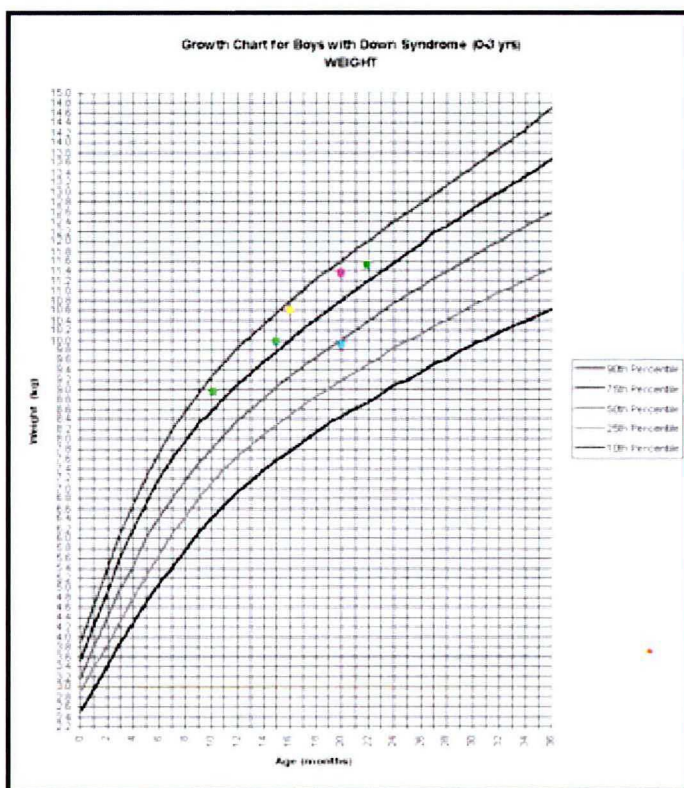
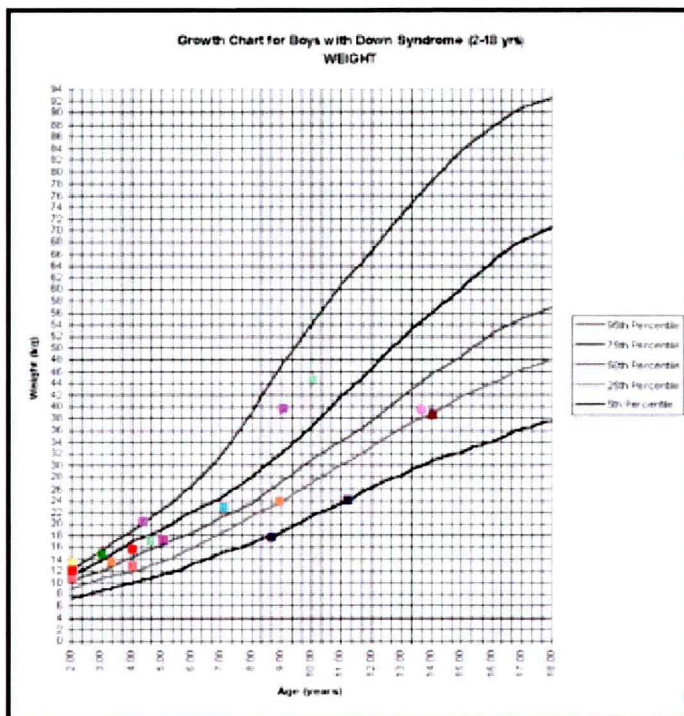
Observações: \_\_\_\_\_

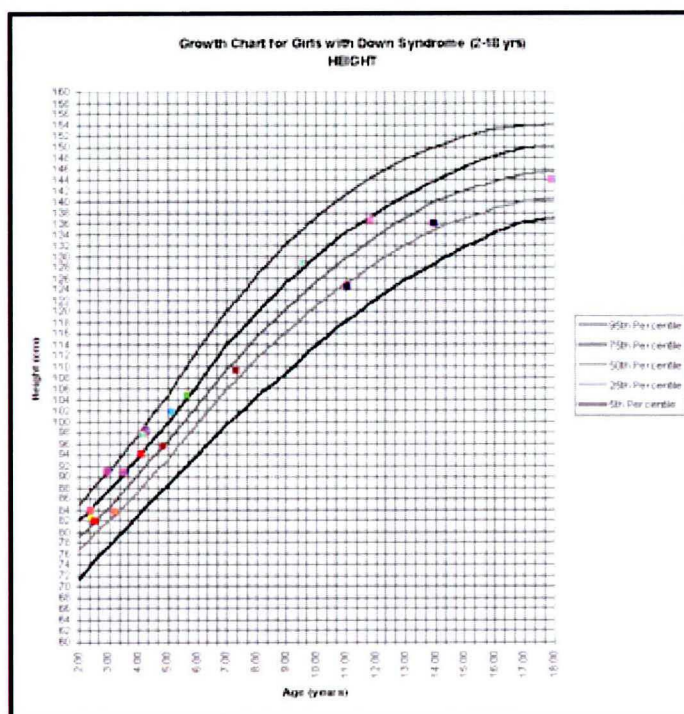
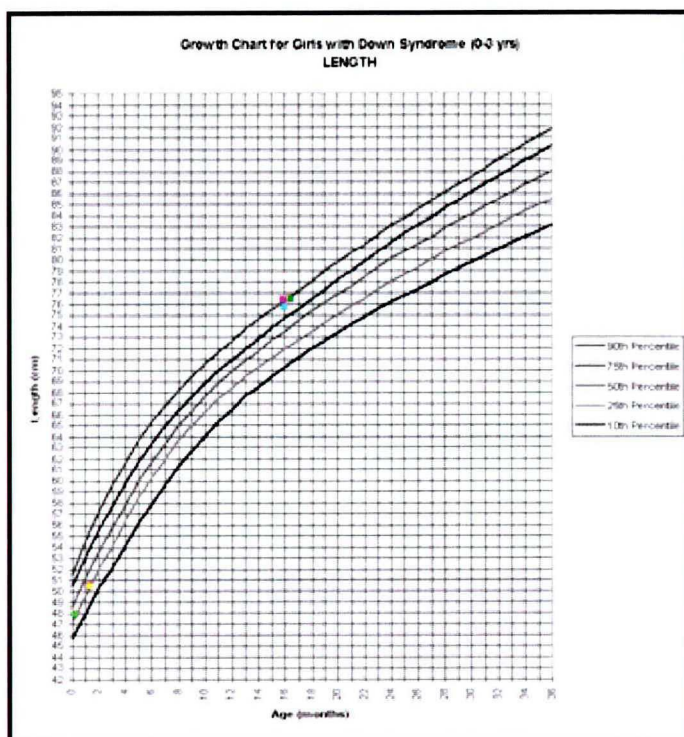
## **APÊNDICE 2**

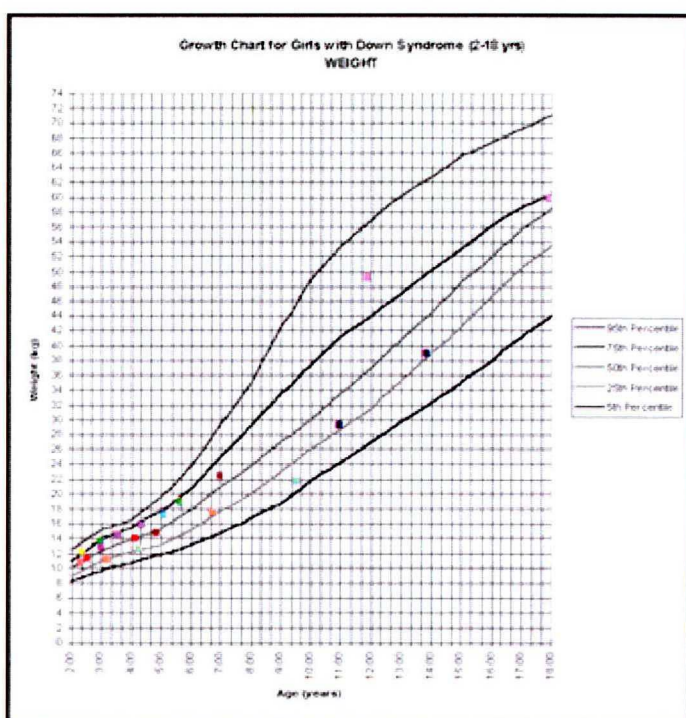
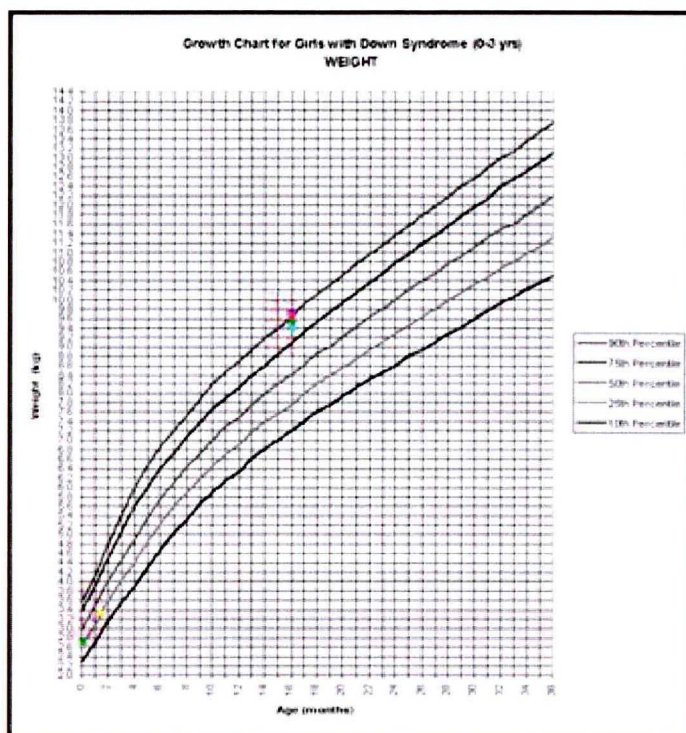
**Gráficos de desenvolvimento pômdero-estatural específicos para os pacientes com  
Síndrome de Down**











\* Primeira avaliação: 2 pacientes sem registro de peso e 3 pacientes sem registro de estatura.

\*\* Última avaliação: 2 pacientes sem registro de peso e 8 pacientes sem registro de estatura.



## **ANEXOS**

## **ANEXO I**

**Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARNA  
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS - SC  
 TELEFONE (048) 234-1755 - FAX (048) 234-4069

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

### Parecer Consubstanciado

**Projeto nº: 134/2001**

**Título do Projeto: Disfunções tireoideanas em pacientes com Síndrome de Down.**

**Pesquisador Responsável: Profa. Marilza Leal Nascimento, M.Sc.**

Instituição onde será realizado o estudo: Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Data de apresentação ao CEPESH: 24/08/01

#### Objetivos:

A detecção de alterações tireoideanas nos pacientes com Síndrome de Down através da avaliação de exames laboratoriais rotineiramente realizados de forma a traçar um perfil clínico e laboratorial dos pacientes acometidos e estimar a frequência desta afecção no HIJG.

#### Sumário do Projeto:

Estudo observacional descritivo com análise epidemiológica que se constitui no trabalho de conclusão de curso em medicina.

O estudo incluirá 50 pacientes pediátricos portadores de Síndrome de Down submetidos a acompanhamento ambulatorial no HIJG e que aceitem participar voluntariamente assinando o TCLE, estudando-se dados clínicos e laboratoriais obtidos junto ao Setor Médico e Estatístico do referido hospital.

Os parâmetros laboratoriais e estudos de imagem a serem analisados serão: Dosagem de TSH, T4 (tiroxina), T3 (tridotironina), T4 livre, Anticorpo Antimicrosomal, Anticorpo Antitireoglobulina, Ultrassonografia cervical e Cintilografia da tireóide.

O orçamento é claro e será assumido pelas duas pesquisadoras.

Comentários frente à Resolução CNS 196/96 e complementares:

Parecer do CEPESH:

aprovado.

reprovado

com pendência (detalhes pendência)\*

retirado

aprovado e encaminhado ao CONEP



**Justificativa:** Tendo em vista que todas as pendências foram atendidas, conforme resoluções pertinentes, consideramos o projeto aprovado.

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado por unanimidade , em reunião deste Comitê na data de 25/02/2002.

Florianópolis, 25/02/2002.



**Profª Márcia Margaret Menezes Pizzichini**  
Coordenadora

## **ANEXO II**

**Meso e Microrregiões de Saúde do Estado de Santa Catarina**

## **MESO E MICRORREGIÕES DE SANTA CATARINA** **(SEGUNDO IBGE - 1997)**

**UF: 42 - SANTA CATARINA**

### **01 - OESTE CATARINENSE**

#### **001 - São Miguel d'Oeste**

- Anchieta
- Barra Bonita
- Bandeirante
- Belmonte
- Descanso
- Dionísio Cerqueira
- Guaraciaba
- Guarujá do Sul
- Iporã d'Oeste
- Itapiranga
- Mondaí
- Palma Sola
- Paraíso
- Princesa
- Riqueza
- Romelândia
- Santa Helena
- São João do Oeste
- São José do Cedro
- São Miguel d'Oeste
- Tunápolis

#### **002 - Chapecó**

- Águas de Chapecó
- Águas Frias
- Bom Jesus do Oeste
- Caibi
- Campo Erê
- Caxambu do Sul
- Chapecó
- Cordilheira Alta
- Coronel Freitas
- Cunha Porã
- Cunhataí
- Flor do Sertão
- Formosa do Sul

- Guatambú
- Iraceminha
- Irati
- Jardinópolis
- Maravilha
- Modelo
- Nova Erechim
- Nova Itaberaba
- Novo Horizonte
- Palmitos
- Pinhalzinho
- Planalto Alegre
- Quilombo
- Saltinho
- Santa Terezinha do Progresso
- Santiago do Sul
- São Bernardino
- São Carlos
- São Lourenço do Oeste
- São Miguel da Boa Vista
- Saudades
- Serra Alta
- Sul Brasil
- Tigrinhos
- União d'Oeste

### **003 - Xanxerê**

- Abelardo Luz
- Bom Jesus
- Coronel Martins
- Entre Rios
- Faxinal dos Guedes
- Galvão
- Ipuacú
- Jupiá
- Lajeado Grande
- Marema
- Ouro Verde
- Passos Maia
- Ponte Serrada
- São Domingos
- Vargeão
- Xanxerê
- Xaxim

### **004 - Joaçaba**

- Água Doce



- Arroio Trinta
- Caçador
- Calmon
- Capinzal
- Catanduvas
- Erval Velho
- Fraiburgo
- Herval d'Oeste
- Ibiam
- Ibicaré
- Iomerê
- Jaborá
- Joaçaba
- Lacerdópolis
- Lebon Régis
- Luzerna
- Macieira
- Matos Costa
- Ouro
- Pinheiro Preto
- Rio das Antas
- Salto Veloso
- Tangará
- Treze Tílias
- Vargem Bonita
- Videira

#### **005 - Concórdia**

- Alto Belo vista
- Arabutã
- Arvoredo
- Concórdia
- Ipira
- Ipumirim
- Irani
- Itá
- Lindóia do Sul
- Paial
- Peritiba
- Piratuba
- Presidente Castelo Branco
- Seara
- Xavantina

#### **02 - NORTE CATARINENSE**

**006 - Canoinhas**

- Bela Vista do Toldo
- Canoinhas
- Irineópolis
- Itaiópolis
- Mafra
- Major Vieira
- Monte Castelo
- Papanduva
- Porto União
- Santa Terezinha
- Timbó Grande
- Três Barras

**007 - São Bento do Sul**

- Campo Alegre
- Rio Negrinho
- São Bento do Sul

**008 - Joinville**

- Araquari
- Balneário Barra do Sul
- Corupá
- Garuva
- Guaramirim
- Itapoá
- Jaraguá do Sul
- Joinville
- Massaranduba
- São Francisco do Sul
- Schroeder

**003 - SERRANA****009 - Curitiba**

- Abdon Batista
- Brunópolis
- Campos Novos
- Curitiba
- Frei Rogério
- Monte Carlo
- Ponte Alta
- Ponte Alta do Norte
- Santa Cecília
- São Cristóvão do Sul

- Vargem
- Zortéa

#### **010 - Campos de Lages**

- Anita Garibaldi
- Bocaina do Sul
- Bom Jardim da Serra
- Bom Retiro
- Campo Belo do Sul
- Capão Alto
- Celso Ramos
- Cerro Negro
- Correia Pinto
- Lages
- Otacílio Costa
- Paineira
- Palmeira
- Rio Rufino
- São Joaquim
- São José do Cerrito
- Urubici
- Urupema

#### **04 - VALE DO ITAJAÍ**

##### **011 - Rio do Sul**

- Agronômica
- Aurora
- Braço do Trombudo
- Dona Emma
- Ibirama
- José Boiteux
- Laurentino
- Lontras
- Mirim Doce
- Pouso Redondo
- Presidente Getúlio
- Presidente Nereu
- Rio do Campo
- Rio do Oeste
- Rio do Sul
- Saleté
- Taió
- Trombudo Central
- Vitor Meirelles
- Witmarsum

**012 - Blumenau**

- Apiúna
- Ascurra
- Benedito Novo
- Blumenau
- Botuverá
- Brusque
- Doutor Pedrinho
- Gaspar
- Guabiruba
- Indaial
- Luiz Alves
- Pomerode
- Rio dos Cedros
- Rodeio
- Timbó

**013 - Itajaí**

- Balneário Camboriú
- Barra Velha
- Bombinhas
- Camboriú
- Ilhota
- Itajaí
- Itapema
- Navegantes
- Penha
- Piçarras
- Porto Belo
- São João do Itaperiú

**014 - Ituporanga**

- Agrolândia
- Atalanta
- Chapadão do Lageado
- Imbuia
- Ituporanga
- Petrolândia
- Vidal Ramos

**05 - GRANDE FLORIANÓPOLIS****015 - Tijucas**

- Angelina
- Canelinha



- Leoberto Leal
- Major Gercino
- Nova Trento
- São João Batista
- Tijucas

#### **016 - Florianópolis**

- Antônio Carlos
- Biguaçu
- Florianópolis
- Governador Celso Ramos
- Palhoça
- Paulo Lopes
- Santo Amaro da Imperatriz
- São José
- São Pedro de Alcântara

#### **017 - Tabuleiro**

- Águas Mornas
- Alfredo Wagner
- Anitápolis
- Rancho Queimado
- São Bonifácio

### **06 - SUL CATARINENSE**

#### **018 - Tubarão**

- Armazém
- Braço do Norte
- Capivari de Baixo
- Garopaba
- Grão Pará
- Gravatal
- Imaruí
- Imbituba
- Jaguaruna
- Laguna
- Orleans
- Pedras Grandes
- Rio Fortuna
- Sangão
- Santa Rosa de Lima
- São Ludgero
- São Martinho
- Treze de Maio
- Tubarão

**019 - Criciúma**

- Cocal do Sul
- Criciúma
- Forquilha
- Içara
- Lauro Müller
- Morro da Fumaça
- Nova Veneza
- Siderópolis
- Treviso
- Urussanga

**020 - Araranguá**

- Araranguá
- Balneário Arroio do Silva
- Balneário Gaivota
- Ermo
- Jacinto Machado
- Maracajá
- Meleiro
- Morro Grande
- Passo de Torres
- Praia Grande
- Santa Rosa do Sul
- São João do Sul
- Sombrio
- Timbé do Sul
- Turvo

**TCC  
UFSC  
PE  
0463**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC PE 0463**

**Autor: Giustina, Tarise F**

**Título: Disfunções tireodeanas na síndro**



972806455

Ac. 254058

Ex.1 UFSC BSCCSM