

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da**  
**Criança e do Adolescente**

**Jéssica Evelyn de Andrade**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM**  
**HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO TRIADOS PELO PROGRAMA**  
**ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS (PTN-MG)**

**Belo Horizonte**  
**2017**

**Jéssica Evelyn de Andrade**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO TRIADOS PELO PROGRAMA  
ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS (PTN-MG)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Ivani Novato Silva.  
Coorientador: Prof. Dr. Leandro Fernandes Malloy- Diniz.

**Belo Horizonte  
2017**

Andrade, Jéssica Evelyn de.  
A553a Avaliação cognitiva de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) [manuscrito]. / Jéssica Evelyn de Andrade. - - Belo Horizonte: 2017.  
79f.: il.  
Orientador: Ivani Novato Silva.  
Coorientador: Leandro Fernandes Malloy- Diniz.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Hipotireoidismo Congênito. 2. Cognição. 3. Testes Neuropsicológicos. 4. Triagem Neonatal. 5. Adolescente. 6. Criança. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Silva, Ivani Novato. II. Malloy- Diniz, Leandro Fernandes. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 330

# UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Reitor:** Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:** Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Ado Jório

## FACULDADE DE MEDICINA

**Diretor:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor:** Prof. Humberto José Alves

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Selmo Geber

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**Coordenador:** Profa Ana Cristina Simões e Silva

**Subcoordenador:** Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

**Colegiado:** Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Profa. Benigna Maria de Oliveira – Suplente

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker – Titular

Profa. Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Profa. Luana Caroline dos Santos – Suplente

Profa. Juliana Gurgel – Titular

Profa. Ivani Novato Silva – Suplente

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Profa. Débora Marques de Miranda – Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Profa. Eugênia Ribeiro Valadares – Suplente

Arabele Teixeira de Larcercda – Discente Titular

Ariene Silva do Carmo – Discente Suplente

Às crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito.  
Que o cuidado a eles dedicado seja sempre aprimorado.

## **Sou grata**

Ao Nupad (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico) por ter me concedido autorização para trabalhar com os pacientes triados para hipotireoidismo congênito pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais e pelo apoio prestado durante o desenvolvimento deste trabalho. Sou grata também à Faculdade de Medicina da UFMG pela possibilidade de realizar este estudo, e ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) por ter me concedido bolsa de estudos durante o mestrado.

*À professora Ivani Novato Silva* por ter confiado em mim e nas minhas ideias antes mesmo de me conhecer e por ter me orientado com tanta calma, dedicação e disponibilidade. Obrigada por ser uma orientadora, no melhor sentido da palavra.

*À Dra. Vera Maria Alves Dias* por ter me ensinado tudo que eu sei sobre o hipotireoidismo congênito e por ter me apresentado à professora Ivani. Obrigada pela dedicação a este estudo, por ter me ajudado tanto no Ambulatório São Vicente e pela preciosa revisão nos meus escritos.

*Ao professor Leandro Fernandes Malloy-Diniz* por ter aceitado fazer parte deste estudo e ter me ajudado a enriquecê-lo.

*Ao professor Maicon Rodrigues Albuquerque* pelo auxílio no mundo da estatística.

*Aos professores doutora Marcela Mansur Alves e doutor Jonas Jardim de Paula* por terem aceitado fazer parte da banca examinadora, enriquecendo o trabalho.

*À Isabel Pimenta Spinola Castro* pelo apoio nos momentos iniciais e por ter me dado a oportunidade de entrar no mundo da Triagem Neonatal, ainda durante a minha graduação.

*Ao Dr. Francisco, à Alexandra, aos funcionários do Anexo São Vicente, do Nupad e do Ceaps por terem colaborado com a realização deste trabalho.*

*Aos funcionários e alunos do Instituto de Educação de Minas Gerais por viabilizarem a realização de parte importante deste estudo.*

*Aos meus pais por serem simplesmente os melhores, serem meu porto, meus exemplos, e por me incentivarem sempre. E aos brodis pelo carinho de irmãos.*

*Ao Júlio por ter me acalmado nos momentos de desespero e por sempre dizer que vai dar tudo certo. Obrigada por ser meu companheiro.*

*Aos amigos, em especial às Mulheres e às Nupad Girls por terem me apoiado e compreendido minha ausência física.*

*E enfim, sou grata a cada um dos pacientes que entrei em contato e suas famílias. Este trabalho só foi possível graças a eles.*



## RESUMO

O hormônio tireoidiano é fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central e a sua privação na vida fetal e primeiros 3 anos de vida pós-natal leva a lesões nesse tecido e pode causar danos irreversíveis ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança. O tratamento precoce é importante. No entanto, ainda persistem dúvidas sobre a ocorrência de alterações discretas no funcionamento da glândula tireoide, mesmo após o tratamento, o que poderia causar déficits cognitivos. Por este motivo, é importante a avaliação das funções cognitivas de pacientes com hipotireoidismo congênito. Este estudo teve como objetivo identificar se o desempenho cognitivo, global e em domínios específicos, de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente, triados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) e em acompanhamento médico regular, é similar ao de participantes saudáveis. Buscou-se também verificar variáveis que podem predizer este desempenho. Participaram do estudo 63 crianças de 11 a 16 anos de idade, sendo 34 do grupo caso e 29 controles, recrutados em uma escola pública e pareados ao grupo caso por idade, sexo, escolaridade e nível socioeconômico. O desempenho cognitivo dos participantes foi analisado pelos seguintes instrumentos neuropsicológicos: Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Edição (desempenho cognitivo global), Teste de Fluência Verbal e Teste dos Cinco Dígitos (funções executivas e velocidade de processamento), Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (habilidade visuoespacial e memória episódica), e Cubos de Corsi (memória de curto prazo visual). O teste não-paramétrico Mann-Whitney U foi utilizado para a comparação dos resultados da avaliação cognitiva entre os grupos caso e controle e entre os grupos caso de diferentes etiologias. Foi realizada análise de regressão linear múltipla para identificar associação entre os resultados da avaliação cognitiva e a escolaridade do cuidador, o nível socioeconômico, a idade do participante e os dados laboratoriais do grupo caso. Os participantes dos grupos caso e controle obtiveram desempenho cognitivo semelhante. O Índice de Compreensão Verbal foi o único resultado do WISC-IV que apresentou diferença significativa, com tamanho de efeito médio entre os grupos. Os grupos de diferentes etiologias de hipotireoidismo congênito diferiram quanto ao nível de hormônio T4 sérico no momento da avaliação cognitiva, mas

também não foram diferentes quanto ao desempenho cognitivo. Variáveis como o nível socioeconômico da família, a escolaridade do cuidador, o nível do hormônio TSH sérico antes do início do tratamento, a idade do paciente no início do tratamento e a dose inicial de levotiroxina utilizada predizem o desempenho cognitivo dos pacientes. A etiologia do hipotireoidismo congênito, o nível de hormônio T4 antes do tratamento e no momento da avaliação cognitiva e a mediana do TSH sérico nos 3 primeiros anos de vida do paciente não predisseram o desempenho cognitivo dos pacientes com hipotireoidismo congênito. Os resultados deste estudo mostraram que o desempenho cognitivo global e em domínios específicos, de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente, triadas pelo PTN-MG são similares aos de participantes saudáveis da mesma faixa etária, sexo, escolaridade e nível socioeconômico. Variáveis socioeconômicas e do tratamento foram as principais preditoras do desempenho cognitivo destes pacientes.

**Palavras-chave:** Hipotireoidismo congênito, cognição, avaliação cognitiva, testes neuropsicológicos.

## ABSTRACT

Thyroid hormone is fundamental to the development of the central nervous system and its deprivation in fetal life and three years of postnatal life leads to lesions in this tissue and can cause irreversible damage to the child's neuropsychomotor development of the child. Early treatment is important. However, there are still doubts about the occurrence of discrete changes in the functioning of the thyroid gland, even after treatment, which could cause cognitive deficits. For this reason it is important to evaluate the cognitive functions of patients with congenital hypothyroidism. The aim of this study was to identify whether the cognitive performance, global and in specific domains, of children and adolescents with permanent primary congenital hypothyroidism, screened by the Neonatal Screening Program of Minas Gerais (PTN-MG) and in regular medical follow-up, is similar to that of healthy participants. It was also sought to verify variables that can predict this performance. Sixty-three children aged 11 to 16 years participated in the study, 34 in the case group and 29 controls, recruited in a public school and matched to the case group by age, sex, schooling and socioeconomic level. The cognitive performance of the participants was analyzed by the following neuropsychological instruments: Wechsler Intelligence Scale for Children - 4th Edition (global cognitive performance), Verbal Fluency test and Five Digits Test (executive functions and processing speed), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (visuospatial ability and episodic memory), and Corsi Cubes (short-term visual memory). The non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare the results of the cognitive evaluation between the case and control groups and between the case groups of different etiologies. Multiple linear regression analysis was performed to identify an association between the results of the cognitive evaluation and the caregiver's schooling, socioeconomic level, participant age, and laboratory data from the case group. Participants in the case and control groups obtained similar cognitive performance. The Verbal Comprehension Index was the only WISC-IV result that presented a significant difference, with mean effect size between the groups. The groups of different congenital hypothyroidism etiologies differed in the level of serum T4 hormone at the time of cognitive assessment, but also were not different regarding cognitive performance. Variables such as family socioeconomic level, caregiver education, serum TSH level before treatment, patient's age at the

start of treatment, and the initial dose of levothyroxine used predict patients' cognitive performance. The etiology of congenital hypothyroidism, the T4 hormone level before treatment, and the time of cognitive evaluation and the median serum TSH in the first 3 years of the patient's life did not predict the cognitive performance of patients with congenital hypothyroidism. The results of this study showed that global cognitive performance and in specific domains of children and adolescents with permanent primary congenital hypothyroidism, triaged by PTN-MG are similar to those of healthy participants of the same age group, gender, schooling and socioeconomic level. Socioeconomic and treatment variables were the main predictors of the cognitive performance of these patients

**Key words:** Congenital hypothyroidism, cognition, cognitive assessment, neuropsychological tests.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### QUADROS

QUADRO 1. Principais Causas do Hipotireoidismo Congênito.....17

### FIGURAS

FIGURA 1. Porcentagem de participantes do grupo caso e controle por resultado do QI total.....43

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Aspectos cognitivos descritos na literatura.....	26
TABELA 2. Características de pacientes com hipotireoidismo congênito e grupo controle.....	42
TABELA 3. Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito e grupo controle.....	44
TABELA 4. Características de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia.....	46
TABELA 5. Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia.....	47
TABELA 6. Avaliação laboratorial de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia.....	50
TABELA 7. Modelos de regressão linear de variáveis clínicas, laboratoriais e socioeconômicas como preditoras de desempenho cognitivo em pacientes com hipotireoidismo congênito WISC-IV e variáveis relacionadas em pacientes com hipotireoidismo congênito.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
COEP-MG	Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
F	Anova
FDT	Teste dos Cinco Dígitos
GH	Hormônio do Crescimento
ICV	Índice de Compreensão Verbal
IEMG	Instituto de Educação de Minas Gerais
IMO	Índice de Memória Operacional
IOP	Índice de Organização Perceptual
IVP	Índice de Velocidade de Processamento
HC	Hipotireoidismo Congênito
Nupad	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
Pc	Percentil
PTN-MG	Programa Nacional de Triagem Neonatal de Minas Gerais
QI	Quociente Intelectual
QIT	Quociente Intelectual Total
ROCF	Figura Complexa de Rey-Osterrieth
t	Teste t de Student
T4	Tiroxina
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Triagem Neonatal
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
U	Teste de Mann-Whitney
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition
WISC-IV	Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Edição
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

WPPSI-III Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition  
WPPSI-R Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised  
 $\chi^2$  Teste Qui-Quadrado



# SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
1. INTRODUÇÃO .....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	20
2.1. Déficits Cognitivos em Pacientes com Hipotireoidismo Congênito Primário .....	20
2.2. Fatores Associados aos Déficits Cognitivos em Pacientes com Hipotireoidismo Congênito Primário .....	27
3. HIPÓTESES E OBJETIVOS .....	33
3.1. Objetivo Geral .....	33
3.2. Objetivos específicos .....	33
4. MÉTODOS .....	35
4.1. Avaliação Socioeconômica .....	37
4.2. Avaliação Cognitiva .....	38
4.3. Avaliação Clínico Laboratorial .....	40
4.4. Análise Estatística .....	40
5. RESULTADOS .....	42
6. DISCUSSÃO .....	54
7. CONCLUSÕES .....	60
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	61
9. ANEXOS .....	67
9.1. ANEXO A – Parecer ético Coep – UFMG .....	67
9.2. ANEXO B – Aprovação Nupad – UFMG .....	68
9.3. ANEXO C – TCLE (responsável pelo paciente com hipotireoidismo) .....	69
9.4. ANEXO D – TALE (paciente com hipotireoidismo) .....	71
9.5. ANEXO E – TCLE (responsável pelo participante do grupo controle) .....	73
9.6. ANEXO F – TALE (participante do grupo controle) .....	75
9.7. ANEXO G – Autorização IEMG .....	77
9.8. ANEXO H – Ficha do aluno .....	78
9.9. ANEXO I – Folha de aprovação .....	79

## 1. INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é a doença endócrina mais comum na infância e é causada pela síntese baixa ou nula do hormônio tireoidiano Tiroxina (T4) e em casos mais raros, pela resistência à sua ação. Ocorre, principalmente, por defeito primário na glândula tireoidiana (HC primário). O HC primário pode ser transitório ou permanente. Quando transitório, comumente é de causa materna. Já o HC primário permanente se deve a anormalidades na formação da glândula tireoide (disgenesias tireoidianas) ou a defeitos de síntese hormonal (disormonogênese) (Quadro 1) <sup>1</sup>.

O HC primário permanente causado por disgenesias tireoidianas - não formação (atireose), não migração (ectopia) ou formação incompleta (hipoplasia) da glândula - corresponde a 80 a 85% dos casos de HC primário e possui etiologia desconhecida. Já o HC primário permanente decorrente de defeitos de síntese hormonal é hereditário, de transmissão autossômica recessiva <sup>1</sup>.

Com incidência de 1/3500 nascidos vivos, o HC é caracterizado por níveis de Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) sérico elevados e níveis do hormônio tireoidiano T4 livre diminuídos. O tratamento consiste na reposição diária do hormônio tireoidiano através da levotiroxina sódica <sup>1</sup>.

## QUADRO 1. Principais Causas do Hipotireoidismo Congênito

<p>I. Hipotireoidismo congênito primário permanente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defeito de formação da glândula tireoide (disgenesia): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atireose (agenesia)</li> <li>- Hipoplasia</li> <li>- Ectopia</li> </ul> </li> <li>• Defeito de síntese hormonal (disormonogênese): <ul style="list-style-type: none"> <li>- na captação de iodeto</li> <li>- na organificação do iodo</li> <li>- no acoplamento das iodotirosinas</li> <li>- na desiodação das iodotirosinas</li> <li>- na síntese da tireoglobulina</li> </ul> </li> </ul>
<p>II. Hipotireoidismo congênito primário transitório</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Causas maternas na gestação: <ul style="list-style-type: none"> <li>- passagem transplacentária de anticorpos bloqueadores do receptor de TSH (doença de Graves, tireoidite linfocítica crônica)</li> <li>- uso de drogas antitireoideanas</li> <li>- carência ou excesso de iodo.</li> </ul> </li> <li>• Causas no recém-nascido: <ul style="list-style-type: none"> <li>- deficiência ou exposição excessiva ao iodo</li> </ul> </li> </ul>
<p>III. Hipotireoidismo congênito central</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência na secreção do TSH e/ou TRH (HC secundário/terciário): <ul style="list-style-type: none"> <li>- isolada</li> <li>- associada a múltiplas deficiências hipotalâmico-hipofisárias (panhipopituitarismo)</li> </ul> </li> <li>• Resistência aos hormônios tireoidianos</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Protocolo de Tratamento e Acompanhamento Clínico de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. pag. 12<sup>1</sup>

O hormônio tireoideano tem função em grande parte dos tecidos do organismo. Ele atua no metabolismo de substratos, vitaminas e sais minerais, sobre o metabolismo basal ou calorigênese e sobre a concentração e atividade enzimática. Ele ainda estimula o consumo de oxigênio e a degradação e síntese de proteínas.

Esta última função citada está ligada à influência do hormônio tireoidiano no crescimento do indivíduo, que pode ser prejudicado na deficiência do hormônio tireoidiano, ainda que na presença do hormônio de crescimento (GH)<sup>2-4</sup>.

Os hormônios tireoidianos possuem, ainda, grande importância para o desenvolvimento cerebral desde a vida uterina do indivíduo<sup>5</sup>. Antes do início da produção própria de T4, o feto é protegido dos efeitos de níveis baixos deste hormônio pelos hormônios provenientes da mãe<sup>6</sup>. A ausência ou baixos níveis de T4 durante a maturação cerebral provoca alterações moleculares, morfológicas e funcionais no córtex cerebral, cerebelo e hipocampo<sup>7</sup>. O hipotireoidismo durante o desenvolvimento fetal e neonatal causa atraso na diferenciação neuronal e diminuição da conectividade neuronal<sup>8</sup>. A falta de hormônios tireoidianos na vida fetal ou pós-natal está associada, frequentemente, a danos cerebrais específicos, como a proliferação e migração neuronal anormal, densidades dendríticas e perfis sinápticos diminuídos, transmissão sináptica prejudicada e mielinização reduzida<sup>9-12</sup>.

Na maioria dos casos, os sinais clínicos do HC são observados com a evolução do quadro (por exemplo: hérnia umbilical, fontanela anterior ampla, fontanela posterior aberta, pele seca e áspera, pele marmorata, icterícia prolongada, rouquidão, macroglossia, extremidades frias, palidez e letargia) e não identificados logo ao nascimento, tornando a triagem neonatal (TN) muito importante para a detecção precoce do HC<sup>13,14</sup>.

A TN é uma estratégia de diagnóstico precoce que tem sido implementada em diversos países, assim como no Brasil, como programa de saúde pública<sup>15</sup>. Desde 1993, ano em que foi implantado o Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad), órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, realiza a triagem para HC dos recém-nascidos do estado. De 1994 a setembro de 2016, 5,5 milhões de recém-nascidos foram triados para hipotireoidismo congênito, estando 1.643 em acompanhamento ambulatorial (dados de janeiro de 2017)<sup>16</sup>.

Antes da implantação dos programas de triagem neonatal, o HC deixava um número significativo de crianças com sequelas graves, como nanismo e deficiência intelectual. A TN, através do diagnóstico e tratamento precoces, vem mudando a história desta doença, que é considerada uma das causas mais frequentes de deficiência intelectual passível de prevenção, mas ainda persistem algumas dúvidas sobre a evolução das crianças tratadas <sup>1,17</sup>.

Vários grupos de pesquisa, ao redor do mundo, tem se preocupado em realizar estudos que verifiquem o desempenho cognitivo de pacientes com HC. No Brasil, alguns centros já estudaram o perfil cognitivo dos seus pacientes <sup>18,19</sup>, mas em Minas Gerais, não identificamos trabalho desta natureza.

Este estudo teve como objetivo, identificar se crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente triados pelo PTN-MG e em acompanhamento médico regular, possuem desempenho cognitivo similar ao de indivíduos saudáveis.

A partir do momento que o desempenho destes pacientes é conhecido, pode-se avaliar a eficácia do tratamento e acompanhamento precoce e, caso se mostre necessário, propor intervenções que favoreçam o melhor desenvolvimento cognitivo desses pacientes.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Déficits Cognitivos em Pacientes com Hipotireoidismo Congênito Primário

Após a difusão dos programas de triagem neonatal no mundo, vários estudos relataram que pacientes diagnosticados e tratados precocemente possuem desempenho cognitivo global, representado pelo quociente intelectual (QI) ou medida similar, dentro da média <sup>18-24</sup> e/ou semelhante àquele de participantes saudáveis avaliados como grupo controle <sup>25-31</sup>. Por outro lado, alguns estudos encontram diferenças no que diz respeito ao desempenho cognitivo global de pacientes com hipotireoidismo congênito e participantes saudáveis <sup>32-45</sup>.

Além dos déficits no desempenho cognitivo global, alguns estudos sugerem que pacientes com hipotireoidismo congênito podem apresentar dificuldades em habilidades motoras, na memória, atenção, funções executivas, processos visuais, linguagem e dificuldades escolares <sup>20,22,23,25,28,30,33,35,37,38,40,42-44,46-49</sup>. Os resultados das avaliações de habilidades cognitivas, porém, não são consistentes, e alguns autores não observam dificuldades dos pacientes nesses domínios <sup>29,31,37,38,42,45,47,48</sup>.

Em um estudo longitudinal realizado por Rovet e col <sup>37-40</sup> no Canadá, uma coorte de pacientes com hipotireoidismo congênito, tratados precocemente, foi acompanhada do nascimento aos 13 anos de vida. Esta coorte teve um número de participante variando ao longo do estudo, indo de no máximo 93 pacientes, avaliados aos sete anos de idade, a 49 avaliados aos 13 anos. Estas crianças foram submetidas a avaliações do desempenho cognitivo global anualmente até completarem 9 anos de idade, aos 11 e após completarem 13 anos. Nesta idade, avaliações da memória, atenção, funções executivas, linguagem e habilidades motoras e visuoespaciais também foram realizadas, e quando estavam com 8 e 11 anos, cursando o 3º e 6º ano do ensino obrigatório formal, respectivamente, foram analisados a memória e o desempenho escolar dos participantes. Nesta época, pais e professores responderam questionários a fim de avaliar a atenção e o comportamento dos participantes do estudo.

Em todas as faixas etárias estudadas nesta coorte, exceto aos 11 anos de idade, o QI dos participantes com HC foi inferior ao de indivíduos saudáveis estudados como controles (irmão ou colegas de classe, pareados por sexo e idade), ficando esta diferença significativa a partir dos 5 anos de idade e sendo proeminente aos 13 anos. Nesta idade, esta diferença deve-se principalmente à diferença no QI de execução destes pacientes com os dos controles, indicando que os pacientes possuem menor capacidade de manipular estímulos visuais com precisão e velocidade, por exemplo. Outro resultado encontrado foi que o desempenho cognitivo global destes pacientes tende a cair com a idade, sendo esta queda maior do que a que ocorre no grupo controle, principalmente na área não verbal, representada pelo QI de execução.

Este estudo sugere que crianças com HC possuem algumas dificuldades escolares específicas, apresentando desempenho pior que controles em áreas como linguagem oral, compreensão de leitura e aritmética, principalmente aos 8 anos de idade. Aos 11 anos, os pacientes tenderam a apresentar melhora em leitura e aritmética, mas pioraram em habilidades acadêmicas mais complexas que demandam maior habilidade visuoespacial, memória e atenção. Estas dificuldades escolares foram acompanhadas por escores menores que os de controles em tarefas de memória e por mais relatos de problemas comportamentais e de atenção por pais e professores. Aos 13 anos de idade, os pacientes confirmaram as dificuldades relatadas aos 11 anos de idade, pontuando menos que controles em testes de atenção sustentada, linguagem, habilidade visuoespacial e motora fina. Déficits em memória e funções executivas, porém, não foram registrados.

A habilidade visuoespacial de adolescentes, aos 13 anos, foi estudada de forma detalhada por outros autores, que compararam os resultados dos pacientes com os de 49 adolescentes saudáveis. Os pacientes apresentaram mais dificuldades que os controles em tarefas relacionadas à informação sobre a localização do objeto, e não à identificação do mesmo. Estas diferenças podem ser explicadas pelo fato de estes dois tipos de tarefas demandarem rotas de processamento cerebrais diferentes <sup>46</sup>.

Os déficits visuocognitivos de pacientes com HC foram relatados também em outro estudo realizado com 19 adolescentes de 12 anos de idade. Além de estudar o desempenho cognitivo global destes participantes através da *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI), e constatar que ele foi inferior ao de participantes saudáveis com mesma idade e sexo, estes autores avaliaram a memória, atenção e diferentes habilidades visuocognitivas, como a habilidade visuoperceptual (processos envolvidos na análise e identificação de estímulos visuais para o reconhecimento de objetos), visuoespacial (processos envolvidos no reconhecimento da localização espacial, orientação, distância e direção) e visuoconstrutiva (habilidade necessária para reconhecer que peças formam um todo). Apesar de não relatarem dificuldades de memória e atenção, quando comparados com controles, déficits seletivos, em algumas tarefas, foram encontrados em habilidades visuocognitivas, sendo a habilidade visuoperceptual a única comparável com a de participantes controles. Estes pacientes também apresentaram mais dificuldades em uma tarefa ecológica de habilidade visuoespacial que os controles, o que sugere que eles possuem dificuldades nesta área na vida diária <sup>42</sup>. Os resultados encontrados por estes autores corroboram o estudo relatado anteriormente.

Outros pesquisadores preocuparam-se em estudar melhor a memória de adolescentes com HC em 35 pacientes com 12 anos de idade. Além dos pacientes realizarem testes de memória verbal (*Children's Memory Scale Stories*) e visuoespacial (*Rey-Osterrieth Complex Figure task*), seus pais responderam a um questionário (*Everyday Memory Questionnaire*) que avalia como seus filhos se comportam em situações do dia a dia que requerem uso da memória. As crianças e adolescentes deste estudo, quando comparados a controles saudáveis da mesma faixa etária, apresentaram baixa recordação na tarefa de memória verbal, mas não na de memória visuoespacial. Apesar disso, eles foram mal avaliados pelos seus pais no questionário de memória, especialmente em itens de memória espacial. Estes pacientes também foram submetidos a avaliação cognitiva global através da WASI, e assim como no estudo anterior, tiveram desempenho pior que controles saudáveis <sup>43</sup>.



Diferentes estudos também avaliaram o desempenho cognitivo global dos pacientes com HC, desde crianças de quatro ou cinco anos de idade, a adolescentes de doze e quatorze e adultos de vinte anos<sup>32,34-36,41</sup>. Todos estes estudos utilizaram versão das Escalas *Wechsler* (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* – WPPSI; *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* – WISC-R ou a WAIS) e obtiveram piores resultados de QI nos pacientes, quando comparados a controles saudáveis pareados por idade.

Oerbeck e col<sup>35</sup> avaliaram o desempenho cognitivo global de pacientes com HC, a linguagem, aspectos motores e o desempenho escolar, comparando com seus irmãos. Observaram déficits motores e em aspectos da linguagem, que já foram relatados também em outros estudos<sup>28,33</sup>. Corroborando os resultados encontrados por Rovet e col<sup>37,38,40</sup>, estes autores relataram déficits na coordenação e proficiência motora em pacientes com HC, assim como baixo desempenho em tarefa de nomeação e aritmética. Este mesmo grupo de pacientes teve a memória, atenção e as funções executivas estudadas<sup>48</sup>. Neste último domínio, os pacientes não apresentaram dificuldades significativas, tendo sido este resultado encontrado também no estudo com participantes canadenses mais jovens<sup>37,38</sup>. Assim como relatado por Wheeler e col<sup>43</sup>, o desempenho dos pacientes na tarefa de memória visual *Rey-Osterrieth Complex Figure* foi similar ao dos controles, tendo estes pacientes mostrado dificuldades em memória verbal. Aspectos da atenção neste grupo também se mostraram prejudicados, exceto em tempo de reação e atenção sustentada ao contrário de outros relatos<sup>37,38,44,45</sup>.

Komur e col<sup>33</sup> avaliaram 37 crianças com HC, de 6 meses de idade a 3 anos, através da *Bayley-III*. Este instrumento avalia a cognição de uma forma global, a linguagem receptiva e expressiva e o desenvolvimento motor, fino e grosso. Assim como nos estudos relatados anteriormente, os pacientes tiveram desempenho pior que controles pareados por idade, em todos os aspectos avaliados. O mesmo foi relatado em outro estudo<sup>23</sup> que utilizou a *Bayley-II* como instrumento. 95 crianças foram avaliadas com 1 e 2 anos de idade. Apesar de não terem comparado os resultados dos pacientes com os de crianças saudáveis, os autores descreveram que os pacientes possuíam desempenho motor inferior ao da população normativa. O mesmo aconteceu com o desempenho cognitivo global quando as crianças foram

avaliadas com dois anos de idade, mas não com um. Foi sugerido pelos autores, para explicar essa diferença que problemas cognitivos nas crianças com HC só apareceriam em idade mais avançada. Não há, porém, unanimidade na literatura sobre o comprometimento das crianças com HC.

Bongers-Schokking e col<sup>28,29,50</sup> estudaram uma coorte de 50 pacientes holandeses, dos 22 meses a 11 anos de idade. Além de serem avaliados nestas idades, estas crianças também tiveram a cognição e o desempenho motor avaliados aos 6 anos de idade. Aos 22 meses, eles foram avaliados com auxílio da *Bayley*, e não foram encontrados déficits cognitivos ou motores nesta faixa etária. Aos seis anos de idade, o desempenho cognitivo destes pacientes foi considerado similar ao de controles pareados por idade e nível socioeconômico, assim como a habilidade motora fina. O mesmo não ocorreu, porém, com a linguagem e a habilidade de integração visuomotora, que foram mais baixas em participantes com HC. O tamanho da amostra deste estudo poderia explicar os resultados, tendo sido considerado pequena pelos seus autores. No entanto, em vários estudos com n menores que esse foram descritas alterações em diferentes domínios.

Outros estudos avaliaram o desempenho cognitivo global dos pacientes sem utilizarem um grupo de participantes saudáveis como controles<sup>18-22,24</sup>. Apesar de serem de difícil comparação por estudarem faixas etárias diferentes (idade dos participantes varia de 3 a 15 anos) eles mostram, nos pacientes, QI similar ao da população normativa. O mesmo, porém, não pode ser dito com relação a aspectos motores. Em dois destes estudos foi avaliado o desempenho motor dos pacientes e encontrado resultados inferiores ao esperado para a idade<sup>20,22</sup>, como já relatado anteriormente.

Resultados similares no desempenho cognitivo foram relatados por outros autores que estudaram participantes saudáveis como controle. Estudos com crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade mostram desempenho similar entre os pacientes e controles em tarefas que avaliam o desempenho cognitivo global<sup>25-31</sup>. No estudo de Bargagna e col<sup>25</sup> foram avaliadas a linguagem e as habilidades motoras destes pacientes aos 5 e 7 anos de idade e relatado que ambas apresentam melhora com o passar do tempo. Os autores deste estudo chamam a

atenção para o fato de que os pacientes não passaram por programas de reabilitação, e que os déficits nos participantes com HC, quando mais novos, podem ser atribuídos a atrasos na maturação de funções neurológicas mais complexas. Albert e col<sup>30</sup> utilizaram o mesmo instrumento que Bongers-Schokking e col<sup>28</sup> para avaliar a integração visuomotora dos participantes do seu estudo, e ao contrário destes, não relataram dificuldades dos pacientes. Os autores citam a amostra pequena e com grande heterogeneidade de idade (4 a 18 anos de idade) como um fator que pode ter interferido no resultado.

Um grupo de pesquisa estadunidense avaliou o QI de 25 adolescentes com HC em dois períodos de suas vidas, aos 14 e aos 15 ou 16 anos de idade. Apesar de ter encontrado um QI similar para pacientes e controles, este grupo relatou resultados melhores de QI nas avaliações realizadas aos 15/16 anos de idade. Avaliações de memória, vocabulário e desempenho escolar mostraram a mesma tendência. A hipótese é que o intervalo entre as avaliações foi pequeno, desta forma os pacientes estavam sobre efeito de aprendizagem quando foram reavaliados. O mesmo, porém, não foi relatado em relação ao grupo controle<sup>31</sup>. Assim como nas avaliações deste grupo, outro estudo relatou não encontrar diferença na habilidade de atenção sustentada de pacientes e indivíduos saudáveis. Álvarez e col<sup>47</sup> estudaram 50 crianças de 10 anos de idade e ao contrário do relatado por Rovet<sup>37,38</sup> ao estudar adolescentes de 14 anos, nenhum déficit em atenção sustentada foi encontrado. Álvarez e col<sup>47</sup> descreveram dificuldades no controle inibitório dos pacientes, quando comparados a 220 controles da mesma faixa etária. Um estudo, porém, realizado com 47 crianças mais jovens (8 anos de idade), não encontrou diferenças entre pacientes e crianças saudáveis com relação à habilidade de controlar impulsos, apesar dos pacientes possuírem maior tempo de reação que os controles. Os autores realçam que o fato dos pacientes com HC serem, fundamentalmente, mais lentos, já diminui a chance de apresentarem comportamentos impulsivos. Neste estudo, o QI total dos pacientes, avaliados através do WISC-R, foi inferior ao de crianças controles<sup>45</sup>.

Em um estudo recente realizado com 60 crianças argentinas de 9 anos, além do desempenho cognitivo global, várias habilidades cognitivas específicas foram avaliadas e seus resultados comparados com os de controles da mesma faixa etária.

Pacientes com HC tiveram desempenho inferior em velocidade de processamento, tempo de reação, atenção, flexibilidade cognitiva, visuoconstrução e memória de longo prazo. Não foram registradas dificuldades significativas em processamento visual. No WISC-III, os pacientes pontuaram dentro da média do instrumento, mas abaixo de controles no QI total e no QI de execução <sup>44</sup>.

Percebe-se pelos estudos apresentados, que os pacientes com HC podem apresentar baixo desempenho em tarefas que investigam funções cognitivas específicas independente do seu desempenho cognitivo global. Alguns estudos apontam déficits cognitivos específicos mesmo quando o desempenho global do paciente está dentro da média quando se considera a população normativa do instrumento utilizado ou similar ao de participantes saudáveis avaliados como grupo controle <sup>20,25,28,30,44</sup>. A maior parte dos estudos, porém, mostra que os pacientes possuem baixo desempenho em funções cognitivas específicas acompanhado de déficit cognitivo global quando se avalia um grupo de indivíduos saudáveis como grupo controle <sup>33,35,37-40,42-45,48</sup>.

**Tabela 1. Aspectos cognitivos descritos na literatura**

<b>Aspecto Avaliado</b>	<b>Número de estudos encontrados</b>	<b>Número de estudos que relatam desempenho inferior nos pacientes</b>
<b>Desempenho Cognitivo Global</b>	24	10 (41,7%)
<b>Aspectos Visuais</b>	04	03 (75,0%)
<b>Atenção</b>	08	04 (50,0%)
<b>Desempenho Escolar</b>	04	02 (50,0%)
<b>Desempenho Motor</b>	09	08 (88,9%)
<b>Funções Executivas</b>	05	02 (40,0%)
<b>Linguagem</b>	06	04 (66,7%)
<b>Memória</b>	07	05 (71,4 %)

Os déficits em funções cognitivas específicas em crianças e adolescentes com HC aparecem, especialmente como dificuldades no ambiente escolar. Como relatado por Rovet, Ehrlich <sup>40</sup>, dificuldades antes específicas em aritmética e leitura,

em pacientes mais jovens, são substituídas, quando mais velhos, por dificuldades em atividades acadêmicas mais complexas, que demandam mais habilidades visuocognitivas, de memória e atenção. Dificuldades em outros aspectos da vida cotidiana também podem ser percebidas nestes pacientes ao analisarmos relatos de cuidadores e professores. Alguns pais se queixam de problemas diários no que concerne à memória dos pacientes, em especial a memória espacial. Dificuldades em recordar onde objetos estão localizados e como chegar a algum lugar são relatadas, e descritas também por meio de escalas de auto relato <sup>42,43</sup>.

## **2.2 Fatores Associados aos Déficits Cognitivos em Pacientes com Hipotireoidismo Congênito Primário**

Após as descrições de possíveis déficits cognitivos nos pacientes com HC, diferentes fatores associados à doença e ao ambiente do paciente têm sido estudados na tentativa de relacioná-los com as dificuldades apresentadas. Fatores como a renda familiar ou nível socioeconômico <sup>18,28,29,32,33,35,37</sup>, a escolaridade dos cuidadores <sup>18,19,33</sup>, a etiologia do hipotireoidismo congênito <sup>24,32,37-39,41,47</sup>, a idade do início do tratamento medicamentoso <sup>19,28,29,45</sup>, a dose inicial de levotiroxina utilizada no tratamento <sup>23,26,28,29</sup>, o nível sérico de hormônios tireoidianos antes do tratamento <sup>19,20,23,25,26,28-30,32,35,37,41,42,45,46</sup> e no momento da avaliação cognitiva <sup>24,32,37,42,46</sup>, são variáveis que podem interferir no desempenho cognitivo destes pacientes. A seguir, os principais resultados serão apresentados. Assim como apresentado para a possível ocorrência de déficits cognitivos, não há consenso entre os diferentes fatores estudados.

No estudo de Song e col <sup>24</sup>, os pacientes foram subdivididos em grupos de acordo com a etiologia do HC (atireose, ectopia ou disormonogênese). Notou-se que de uma forma geral, as crianças com atireose obtiveram os menores escores em grande parte das medidas estudadas, enquanto não houve diferença entre o desempenho do grupo disormonogênese e ectopia, tendo este último, porém, alcançado melhores resultados que o primeiro. Ao analisarem o nível de TSH no momento da avaliação cognitiva foram encontradas correlações negativas com linguagem receptiva e memória, enquanto esta também se correlaciona,

positivamente, com o nível de T4 total, assim como a velocidade de processamento e a habilidade motora fina.

Fortalecendo os resultados relatados anteriormente, Salerno e col<sup>41</sup> registraram escores significativamente mais baixos para o grupo com atireose quando comparado com um grupo que incluía pacientes com ectopia e disormonogênese, tanto no QI total, quanto no verbal e de execução. Os resultados do grupo atireose foram comparados com os de controles irmãos pareados por idade, e escores inferiores também foram registrados no QI total e de execução dos pacientes com HC. Foi observado, também, que os pacientes com menores escores de QI foram aqueles com menores níveis de T4 no momento do diagnóstico. Porém, foi encontrada nenhuma relação entre os resultados de QI e a dose inicial de levotiroxina, a idade do início do tratamento e o nível de TSH no momento do diagnóstico. Os mesmos resultados com relação ao nível de T4 inicial, a dose inicial de levotiroxina, a idade do início do tratamento e o nível de TSH no momento do diagnóstico foram relatados em outro estudo que também mostrou piores resultados em pacientes com atireose e ausência de correlação entre o desempenho cognitivo global dos participantes e os níveis de T4 e TSH no momento da avaliação neuropsicológica<sup>32</sup>.

Outro estudo, realizado no Brasil, com amostra menor que a dos estudos relatados anteriormente, não encontrou correlação entre a etiologia do HC e os resultados no desempenho cognitivo global dos pacientes. A dose inicial de levotiroxina utilizada no tratamento também não influenciou os resultados nas tarefas cognitivas. Porém, neste estudo, a idade de início do tratamento medicamentoso ( $\leq$  ou  $>$  que 30 dias) e o nível inicial do hormônio T4 sérico ( $\leq$  ou  $>$  que 32,25 nmol/L), mostraram ter influência no desempenho global dos participantes. Também o local de moradia da família (zona rural ou urbana), a ocupação (intelectual ou manual) e a escolaridade dos pais. Este último fator se sobressaiu nas análises deste estudo, tendo influenciado no atraso do diagnóstico e no início do tratamento das crianças. Os autores chamam a atenção que em países em desenvolvimento, estas variáveis sociais são tão ou mais importantes que as variáveis relacionadas à doença para prever o desempenho cognitivo de crianças com HC<sup>19</sup>. Androvandi e col<sup>18</sup> também estudaram crianças brasileiras e encontraram o mesmo padrão relatado no

estudo acima: a escolaridade dos pais e a renda familiar correlacionando-se com o desempenho cognitivo global dos participantes do estudo. Variáveis relacionadas ao HC, porém, não foram estudadas por estes autores.

Komur e col <sup>33</sup>, ao estudar crianças de outro país em desenvolvimento - Turquia - investigaram o relacionamento entre resultados do *Bayley III* e vários fatores relacionados ao HC (idade de início do tratamento, dose inicial de levotiroxina, etiologia do HC, níveis hormonais antes do tratamento e na época da avaliação neuropsicológica e tempo gasto para normalização do hormônio TSH). Nenhuma correlação foi encontrada por estes autores, exceto entre a escolaridade da mãe e renda familiar e aspectos da linguagem e motores dos pacientes.

Um estudo norueguês relatou não haver correlação entre o nível socioeconômico da família e os resultados cognitivos obtidos pelos pacientes. Os autores ponderam que a Noruega é uma sociedade mais homogênea economicamente que a maioria dos países da Europa e da América, e que não havia, entre os participantes, nenhum de nível socioeconômico baixo. Estas considerações podem explicar o resultado encontrado para esta variável. A dose inicial de levotiroxina, a idade do início do tratamento e os níveis de TSH e T4 no momento da avaliação neuropsicológica também não mostraram correlação com o desempenho cognitivo dos pacientes, apenas a dose de levotiroxina durante os dois primeiros anos de vida mostra correlação negativa com o tempo de reação do paciente. Neste estudo, o nível de T4 no início da doença pareceu prever resultados motores <sup>35,48</sup>.

Outros estudos com pacientes de 5 anos de idade também não encontraram associação entre a idade de início do tratamento ou os níveis de hormônios (T4 ou TSH) no diagnóstico e os resultados dos pacientes da WPPSI <sup>34,36</sup>. Najmi e col <sup>34</sup> estudaram crianças que iniciaram o tratamento medicamentoso com até 20 dias de vida e com dose de 10 mcg/kg/dia. Estes autores hipotetizam que a idade de início do tratamento deve influenciar de forma positiva nos resultados quando é menor que quatorze dias, e que o mesmo deve acontecer quando a dose de levotiroxina utilizada for entre 10 e 15 mcg/kg/dia.

Kempers e col <sup>20</sup>, ao contrário do relatado em outros estudos citados, não encontraram associação entre o desempenho cognitivo global e motor e a idade de início do tratamento dos pacientes. Estes autores, porém, ao separarem as crianças em três grupos de acordo com o nível de T4 livre antes do tratamento (hipotireoidismo severo:  $\leq 0.3\text{ng/dL}$ ; hipotireoidismo moderado:  $> 0.3\text{ng/dL}$  e  $\leq 0.6\text{ng/dL}$  e hipotireoidismo leve:  $> 0.6\text{ng/dL}$ ), relataram esta variável com correlação com o desempenho cognitivo global e motor das crianças com HC, atuando como preditora do QIT. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos, mesmo quando outros valores de referência para o T4 total foram utilizados (hipotireoidismo severo:  $\leq 2\mu\text{g/dL}$ ; Hipotireoidismo não severo:  $> 2\mu\text{g/dL}$ ) <sup>25</sup> e para o T4 livre (hipotireoidismo severo:  $\leq 0.4\text{ng/dL}$ ; hipotireoidismo moderado:  $> 0.4\text{ng/dL}$  e  $\leq 0.8\text{ng/dL}$  e hipotireoidismo leve:  $> 0.8\text{ng/dL}$ ) <sup>23</sup>. Neste último estudo, a dose inicial de levotiroxina (variou de 5,4 a 20,1 mcg/Kg/dia) apareceu como preditora do desempenho cognitivo global e motor, enquanto a idade do início do tratamento não teve influência nos resultados.

O estudo de Selva e col <sup>26</sup> também encontrou correlação entre a dose inicial de levotiroxina e os resultados cognitivos dos pacientes. Aqueles que receberam menores doses (10,9 mcg/Kg/dia) mostraram uma tendência a apresentarem menores escores de QIT e nas tarefas de atenção, apesar de não terem apresentado pior desempenho escolar. Os pacientes também foram separados em dois grupos - hipotireoidismo severo: pacientes cujo nível de T4 no momento do diagnóstico era abaixo da média do grupo e hipotireoidismo moderado: pacientes cujo nível de T4 era acima da média do grupo – os autores encontraram uma diferença significativa de 11 pontos no QIT entre os grupos. As diferenças encontradas entre os QIs verbal e de execução não foram significativas, assim como as diferenças no desempenho escolar e na habilidade específica de atenção. Nesta última, porém, o grupo hipotireoidismo severo apresentou uma tendência a apresentar escores menores que o grupo hipotireoidismo moderado.

Outro estudo, com crianças de 8 anos de idade, também mostrou haver correlação entre o desempenho cognitivo global de pacientes com HC e variáveis da doença como nível de T4 inicial e idade de início do tratamento. A etiologia do HC, porém, não teve influência no QI <sup>45</sup>. Uma das explicações dadas por Albert e col <sup>30</sup>,



ao não relatarem diferença no QI de participantes com diferentes etiologias, é o fato de os subgrupos formados para tal análise serem pequenos. Resultados cognitivos e motores também não foram associados com a idade de início de tratamento neste estudo, sendo explicado pelo pequeno intervalo de dias (2 a 33) desta variável. Neste estudo, somente o nível de TSH no momento do diagnóstico teve correlação com resultados motores, sendo melhor a função motora quando os níveis de TSH no diagnóstico eram maiores.

Rovet <sup>38,39</sup>, em estudo longitudinal, encontrou resultados consistentes com relação à etiologia do HC. Esta variável correlacionou com os resultados cognitivos dos pacientes ao longo dos primeiros anos de vida e também aos 13 anos de idade. Os irmãos de pacientes com HC, estudados como grupo controle, possuíam desempenho cognitivo melhor que os pacientes com atireose e ectopia, mas não que os com disormonogênese. Aos 13 anos, notou-se que os pacientes com baixos níveis de T4 no momento do diagnóstico apresentaram escores mais baixos em atenção, memória, linguagem e habilidades visuoespaciais e visuomotoras (aos 8 e 11 anos esta variável também interferiu no QI total dos pacientes); assim como níveis mais altos de T4 no momento da avaliação correlacionaram-se com melhor desempenho em tarefas de atenção, memória e visuoespaciais <sup>37,46</sup>. Estas variáveis, porém, não interferiram no QI aos 13 anos de idade <sup>38</sup>. A idade do início do tratamento não teve efeito nos resultados cognitivos, enquanto altas doses iniciais de levotiroxina correlacionam-se com melhor aprendizagem e mais problemas comportamentais, mas não tiveram efeito no desempenho cognitivo global <sup>39,40</sup>. Este estudo também verificou associação entre o nível cognitivo e socioeconômico dos pais e o desempenho cognitivo global de seus filhos <sup>37</sup>.

Nos participantes estudados por Simic e col <sup>42</sup>, a etiologia do HC não teve influência no desempenho visuocognitivo. Estes autores estudaram diferentes habilidades visuocognitivas de adolescentes em relação à etiologia, à idade do início do tratamento e à dose inicial de levotiroxina. Concluíram que essas variáveis não se correlacionaram com nenhuma habilidade estudada, apenas os níveis de TSH iniciais e no momento da avaliação cognitiva.

Alguns autores estudaram a influência dos valores de TSH suprimidos ou aumentados, no desempenho cognitivo dos pacientes com HC. Álvarez e col<sup>47</sup> relataram que o número de episódios de TSH suprimido durante os seis primeiros meses de vida da criança é um forte preditor da atenção sustentada dos seus pacientes, sendo mais episódios relacionados a pior desempenho cognitivo. Na habilidade de controle inibitório, a dose inicial de medicamento e o aumento ou supressão do TSH não tiveram efeito nos resultados e sim a etiologia, com pacientes com agenesia tendo desempenho melhor que os com ectopia. Bongers-Schokking e col, quando compararam o QI de seus pacientes com 2 anos e depois aos 11 anos de idade, relataram quedas no QI de pacientes que foram supertratados e tiveram períodos de supressão do TSH<sup>50,51</sup>. Este estudo também investigou a influência de outras variáveis no desempenho cognitivo das crianças e adolescentes com HC e relatou menores escores cognitivos em pacientes com agenesia ou disormonogênese total. O nível de T4 inicial, a idade do início do tratamento, a dose inicial de levotiroxina e o nível socioeconômico da família correlacionaram com os resultados cognitivos em crianças com HC aos 2 e 6 anos de idade. Aos 6 anos, o nível de TSH no momento da avaliação neuropsicológica não influenciou nenhum dos domínios estudados<sup>28,29</sup>.

A heterogeneidade dos estudos sobre esse tema dificulta muito a comparação entre eles e uma conclusão definitiva.

### **3. HIPÓTESES E OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Identificar se o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente, triados pelo PTN-MG e em acompanhamento médico regular, é similar ao de participantes saudáveis.

Hipotetiza-se que o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente triados pelo PTN-MG e em acompanhamento médico regular, é inferior ao de participantes saudáveis.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Verificar se os déficits cognitivos em pacientes com hipotireoidismo congênito são globais ou em funções específicas.

Hipotetiza-se que os déficits cognitivos em pacientes com hipotireoidismo congênito são globais e em funções específicas.

- Verificar se pacientes com diferentes etiologias do hipotireoidismo congênito possuem desempenho cognitivo diferente.

Hipotetiza-se que pacientes com disgenesias tireoidianas possuem desempenho cognitivo inferior ao de pacientes com disormonogênese.

- Identificar variáveis que possuem relação com o desempenho cognitivo das crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito:
  - etiologia do hipotireoidismo congênito (disgenesia ou disormonogênese).
  - controle hormonal nos 3 primeiros anos de vida.
  - idade do início do tratamento.
  - concentrações séricas dos hormônios T4 e TSH antes do início do tratamento.

- concentração sérica do hormônio T4 no momento da avaliação cognitiva.
- dose inicial da levotiroxina
- nível socioeconômico da família.
- escolaridade do cuidador.

Hipotetiza-se que as variáveis irão de relacionar com o desempenho cognitivo da seguinte forma:

- pacientes com disgenesia tireoidiana apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes com melhor controle hormonal apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes com menor idade no início do tratamento apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes com menor concentração sérica do hormônio TSH antes do início do tratamento apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes com maior concentração sérica do hormônio T4 antes do início do tratamento apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes com maior concentração sérica do hormônio T4 no momento da avaliação cognitiva apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes que iniciaram o tratamento com maior dose de levotiroxina apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes de família com melhor nível socioeconômico apresentarão melhor desempenho cognitivo.
- pacientes com cuidador com maior nível de escolaridade apresentarão melhor desempenho cognitivo.

## 4. MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal com amostra de conveniência, realizado no período de agosto de 2015 a fevereiro de 2017, para identificação do desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG) (ANEXO A) e pelo Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina – UFMG (ANEXO B).

Todos os participantes deram seu assentimento e tiveram consentimento dos responsáveis para participação na pesquisa (ANEXO C a F).

O Grupo Caso foi formado por crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente, confirmado após triagem pelo PTN-MG, com idade entre 6 e 17 anos incompletos e que estavam em acompanhamento médico regular no Anexo São Vicente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

A triagem neonatal para o HC é realizada, preferencialmente, entre o 3º e 5º dias de vida da criança, possibilitando a instituição de um tratamento precoce. A partir de amostra de sangue em papel-filtro colhida do calcanhar do recém-nascido, é realizada análise do hormônio TSH em sangue total, por meio de ensaio imunoenzimático, com valor de referência  $<10\text{mUI/L}$ . Crianças com TSH entre 10 e  $20\text{mUI/L}$  realizam uma segunda coleta em papel-filtro. Quando o valor obtido do TSH for  $>10\text{mUI/L}$  na segunda amostra ou  $>20\text{mUI/L}$  já na primeira amostra, a criança é convocada para consulta no Anexo São Vicente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de dosagens de TSH e T4 livre séricos e o tratamento medicamentoso instituído logo após a coleta. Quando o TSH sérico é  $>10\text{mUI/mL}$  e o nível de T4 livre está normal ou diminuído ( $\leq 0,8\text{ ng/dL}$ ), o diagnóstico de HC é confirmado e é mantido o tratamento com levotiroxina sódica. Quando o TSH for  $>5,6$  e  $<10\text{mUI/mL}$

com T4 livre normal (Hipertireotropinemia), o tratamento é interrompido e a criança é mantida em observação clínica criteriosa. Quando o TSH for  $<5,610\text{mcUI/mL}$  o tratamento é suspenso e o diagnóstico de HC é excluído <sup>1</sup>.

De acordo com o protocolo vigente, aproximadamente aos 3 anos de idade, é interrompido o tratamento medicamentoso por 30 dias para investigação da etiologia do HC. São solicitados exames complementares: ultrassonografia da tireoide, tireograma, teste do perclorato e dosagem da tireoglobulina. A partir destes exames, é definida a causa do HC <sup>1</sup>.

Os pacientes elegíveis eram provenientes da cidade de Belo Horizonte ou região metropolitana e foram contatados no dia de sua consulta de rotina ou convocados por telefone e convidados para participar do estudo. Os que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento pós-informação.

Foram incluídas crianças e adolescentes com diagnóstico de HC confirmado, que realizaram exame para etiologia do HC e estavam em bom controle hormonal no momento da pesquisa (TSH sérico  $<10\text{mcUI/mL}$  realizado até no máximo 30 dias antes da avaliação cognitiva). Os pacientes não apresentavam outra doença, física ou mental e não estavam em uso de medicação, além do tratamento para o HC, que pudesse comprometer o desenvolvimento cognitivo.

O Grupo Controle foi formado por participantes saudáveis pareados ao grupo caso por sexo, idade e escolaridade. Estes participantes foram recrutados em escola pública localizada na região hospitalar de Belo Horizonte (Instituto de Educação de Minas Gerais - IEMG). Após autorização da diretora do Instituto (ANEXO G) e contando com a colaboração de supervisores e professores, alunos que preenchiam os critérios para inclusão no estudo eram convidados, em sala de aula, a participar da pesquisa.

Os alunos convidados eram esclarecidos sobre a pesquisa e levavam para casa um termo de consentimento pós-informação, além da "Ficha do aluno" (ANEXO H) para serem respondidos pelo responsável. Através desta ficha, informações médicas sobre os alunos foram obtidas.

Foram incluídos alunos que não apresentassem doenças, física ou mental, e não estivessem em uso de medicação que pudesse comprometer o desenvolvimento cognitivo.

A avaliação do grupo caso ocorreu em sala fechada e silenciosa no Anexo São Vicente no mesmo dia da consulta do paciente ou em dia previamente agendado. O grupo controle foi avaliado no ambiente escolar, em sala apropriada para a avaliação, durante o período de aula do aluno. As avaliações socioeconômica e cognitiva foram realizadas, com cada participante, em uma sessão.

#### **4.1. Avaliação Socioeconômica**

Todos os participantes foram avaliados por meio do Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) estabelecido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) <sup>52</sup>. O CCEB é composto por doze itens que avaliam os recursos disponíveis em casa, dois itens que avaliam o acesso a serviços públicos e um item que mede o nível educacional do chefe de família, resultando numa escala que varia de 0 a 100 pontos e estratifica as famílias em seis classes econômicas. Para as análises neste estudo, foi organizado o agrupamento das classes em: “alta” (classes A, B1 e B2), “média” (classes C1 e C2) e “baixa” (classes D-E).

À avaliação socioeconômica, foi acrescida a pergunta “Até qual série o cuidador estudou?” para obtenção do nível de escolaridade do cuidador do participante.

Os responsáveis pelos participantes do grupo caso responderam ao questionário para avaliação socioeconômica no mesmo dia da avaliação cognitiva, enquanto os responsáveis pelos participantes do grupo controle preenchiam o questionário em sua residência e o devolviam no dia da avaliação cognitiva.

## 4.2. Avaliação Cognitiva

Além da avaliação do funcionamento cognitivo global, foram selecionados para estudo os seguintes domínios: funções executivas, velocidade de processamento, memória e habilidades visuoespaciais, de acordo com dados de comprometimento em pacientes com HC na literatura. Os instrumentos para avaliação destes domínios foram escolhidos de forma a possibilitar a aplicação dos mesmos em uma única e breve sessão.

As avaliações foram realizadas de forma individual, em sessões de aproximadamente uma hora e meia, por 2 pesquisadores treinados e conhecedores dos instrumentos utilizados. A concordância entre as aplicações dos dois avaliadores foi avaliada por meio do gráfico de Bland-Altman. Os resultados das avaliações-teste encontraram-se dentro do intervalo de confiança do gráfico, mostrando concordância entre os avaliadores.

Para avaliação do funcionamento intelectual global dos participantes, foi utilizada a versão brasileira da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - 4ª Edição (WISC-IV)<sup>53</sup>. Foram aplicados os dez subtestes principais que dão origem ao Quociente Intelectual Total (QIT) e aos Índices de Compreensão Verbal (ICV), de Organização Perceptual (IOP), de Memória Operacional (IMO) e de Velocidade de Processamento (IVP). De acordo com o resultado obtido no QIT, o desempenho do participante é descrito qualitativamente como Extremamente Baixo (QIT  $\leq$  69), Limítrofe (QIT entre 70 e 79), Médio Inferior (QIT entre 80 e 89), Médio (QIT entre 90 e 109), Médio Superior (QIT entre 110 e 119), Superior (QIT entre 120 e 129), ou Muito Superior (QIT  $\geq$  130). O WISC-IV é um instrumento padronizado para a população brasileira com QI médio 100 e desvio-padrão 15.

Para avaliação das funções executivas e velocidade de processamento, foram utilizados o teste de Fluência Verbal e o Teste dos Cinco Dígitos.

O teste de Fluência Verbal é realizado solicitando que o participante diga o maior número de palavras de determinada categoria que conseguir lembrar em 60 segundos, sem repetir nenhuma delas. Neste estudo foi utilizada a categoria



semântica animais e as categorias fonológicas F, A e S. Foi pontuado o total de palavras ditas corretamente, as repetições e os erros<sup>54</sup>. Para a categoria fonológica, foi utilizado o somatório dos acertos das letras F, A e S, assim como o somatório das repetições e dos erros.

No Teste dos Cinco Dígitos (FDT) o examinando realiza 4 tarefas de contagem e leitura de dígitos, de acordo com as instruções do avaliador. O tempo gasto em cada uma delas é anotado. Quanto maior o tempo gasto para realizar a tarefa, pior o desempenho do avaliando. Neste estudo foram utilizadas pontuações de Velocidade de Processamento (média do tempo tarefa Leitura e Contagem), Inibição (tempo tarefa Escolha - tempo tarefa Leitura) e Flexibilidade (tempo tarefa Alternância - tempo tarefa Leitura)<sup>55</sup>.

O Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF), forma A, foi aplicado para avaliação da habilidade visuoespacial e memória visual. O participante é instruído a copiar uma figura em uma folha de papel e desenhá-la novamente, sem olhar o modelo, após 3 e 30 minutos. A pontuação obtida varia de 0 a 36 em cada desenho realizado, de acordo com a exatidão do mesmo<sup>54</sup>.

O teste Cubos de Corsi foi utilizado para avaliar a memória de curto prazo dos participantes. Este instrumento consiste de uma base retangular com nove cubos idênticos. O participante é instruído a repetir uma sequência de movimentos realizada pelo avaliador, tocando os cubos. O teste possui uma parte onde os cubos são tocados na ordem direta e outra, na ordem inversa. A avaliação era finalizada quando o participante errava duas sequências com o mesmo número de dígitos. A pontuação de cada parte é a multiplicação do número de acertos obtidos pelo número de dígitos da sequência máxima acertada<sup>56</sup>.

Todos os instrumentos utilizados são destinados a indivíduos da faixa etária estudada e comumente utilizados para a população brasileira.

Os responsáveis pelos participantes foram informados sobre os resultados da avaliação cognitiva realizada.

### **4.3. Avaliação Clínico Laboratorial**

Os dados clínicos e laboratoriais dos participantes do grupo caso foram obtidos por consulta aos registros médicos dos mesmos. As seguintes informações foram coletadas: Concentrações séricas dos hormônios T4 livre e TSH antes do início do tratamento, idade de início do tratamento (em dias), dose inicial da levotiroxina (em mcg/Kg/dia), etiologia do hipotireoidismo congênito (disgenesia ou disormonogênese), concentração sérica do hormônio T4 livre no momento da avaliação cognitiva (exame realizado até 30 dias antes).

Para avaliação do controle hormonal de cada participante do grupo caso no período crítico de ação dos hormônios tireoidianos sobre o desenvolvimento cerebral, foi realizada a mediana de todos os exames de TSH sérico realizados do nascimento aos 3 anos de idade.

### **4.4. Análise Estatística**

Foi utilizado o software IBM SPSS para Windows, versão 21, para a análise dos dados obtidos.

Para avaliar a similaridade entre os grupos caso e controle e entre os dois grupos clínicos (disgenesia e disormonogênese) foi utilizado o teste Qui-quadrado (variáveis categóricas) e o teste t de Student (variáveis contínuas).

O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação dos resultados da avaliação cognitiva entre os grupos caso e controle e entre os grupos com diferentes etiologias (disgenesia e disormonogênese).

Foi realizada análise de regressão linear múltipla para identificar se os dados clínicos e laboratoriais, a escolaridade do cuidador, o nível socioeconômico do paciente e sua idade podem atuar como preditores do seu desempenho cognitivo. A idade do participante apenas não foi analisada com os resultados do WISC-IV e do

FDT, visto que estes instrumentos já apresentam seus resultados padronizados por idade. O método de entrada utilizado foi o *stepwise*.

Foi adotado um nível de significância de 5%.

## 5. RESULTADOS

Foram identificados 54 pacientes elegíveis para o estudo. Foram excluídos 7 (12,96%) que apresentavam outra doença, física ou mental, que compromete o desenvolvimento cognitivo, 7 (12,96%) que não apresentavam bom controle hormonal no momento da pesquisa (TSH sérico >10mcUI/mL) e 6 (11,11%) que não aceitaram participar da avaliação cognitiva. Portanto, 34 (62,97%) pacientes participaram deste estudo.

O grupo caso foi composto por 34 crianças e adolescentes de 11 a 16 anos de idade ( $13,68 \pm 1,70$ ) sendo 17 (50%) do sexo masculino. O grupo controle foi composto por 29 participantes de 11 a 16 anos de idade ( $13,59 \pm 1,76$ ), sendo 14 (48,3%) do sexo masculino. Não houve diferenças significativas entre os participantes do grupo caso e controle com relação ao sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico da família ou escolaridade do cuidador (Tabela 2).

**Tabela 2. Características de pacientes com hipotireoidismo congênito e grupo controle**

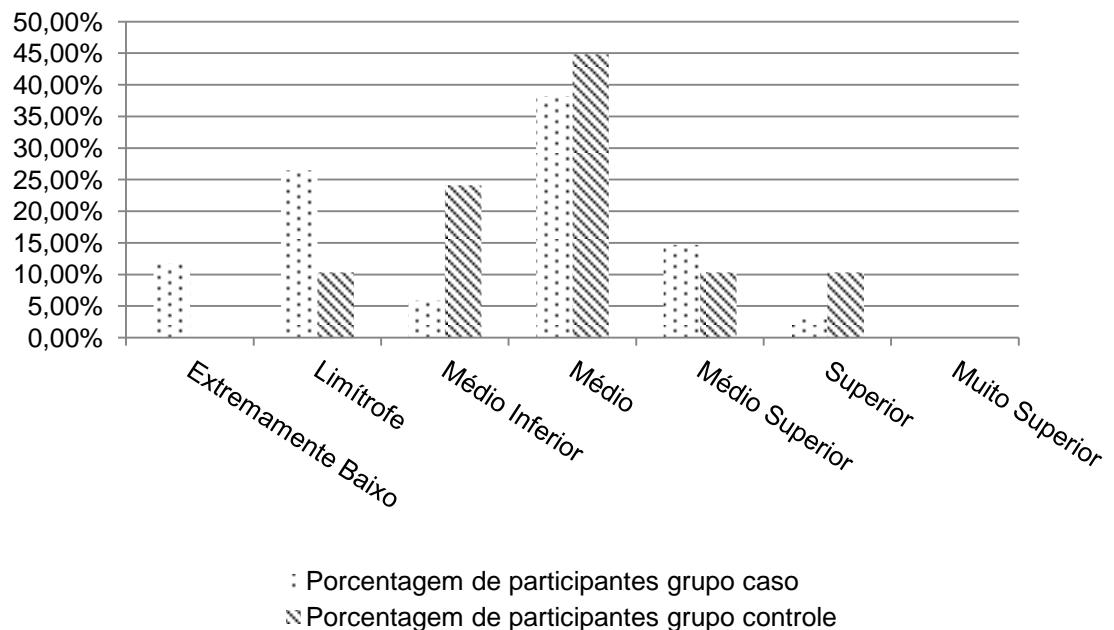
	Grupo Caso	Grupo Controle	$\chi^2$ ou t	P-valor
n	34	29		
<b>Sexo</b>				
Masculino	17 (50%)	14 (48,3%)	$\chi^2 (1) = 0,019$	0,891
Feminino	17 (50%)	15 (51,7%)		
<b>Idade (anos)</b>	13,68 ( $\pm 1,7$ )	13,59 ( $\pm 1,76$ )	t (61) = 0,206	0,837
<b>Escolaridade</b>				
Ensino fundamental	26 (76,5%)	21 (72,4%)	$\chi^2 (1) = 0,136$	0,712
Ensino médio	08 (23,5%)	08 (27,6%)		
<b>Nível Socioeconômico*†</b>				
Baixo	03 (08,8%)	01 (03,6%)	$\chi^2 (2) = 0,927$	0,629
Médio	20 (58,8%)	19 (67,9%)		
Alto	11 (32,4%)	08 (28,6%)		
<b>Escolaridade do Cuidador†</b>				
$\leq 2^\circ$ ano do ensino médio	13 (38,2%)	09 (32,1%)	$\chi^2 (1) = 0,249$	0,618
$\geq 3^\circ$ ano do ensino médio	21 (61,8%)	19 (67,9%)		

$\chi^2$ , teste qui-quadrado; t, teste t de student

\* Baixo, classe D-E; Médio, classes C1 e C2; Alto, classes A, B1 e B2

† Um participante do grupo controle não forneceu estas informações

Ao serem avaliados com o WISC-IV, 11,76% dos pacientes apresentaram desempenho classificado como extremamente baixo, 26,47% limítrofe, 5,88% médio inferior, 38,24% apresentaram QIT médio, 14,71% médio superior, 2,94% apresentaram QIT superior e 0% muito superior. Estes valores para o grupo controle foram 0%, 10,35%, 24,13%, 44,82%, 10,35%, 10,35% e 0%, respectivamente (Figura 1).



**Figura 1. Porcentagem de participantes do grupo caso e controle por resultado do QI total**

Os participantes do grupo caso e do grupo controle obtiveram desempenho cognitivo global (QIT) semelhante, assim como os desempenhos representados pelos Índices de Organização Perceptual, Memória Operacional e Velocidade de Processamento. O Índice de Compreensão Verbal foi o único resultado do WISC-IV que apresentou diferença significativa com tamanho de efeito médio entre os grupos ( $p=0,014$ ). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em nenhum dos outros instrumentos neuropsicológicos utilizados (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito e grupo controle

	Grupo Caso				Grupo Controle				U	P-valor	Tamanho do efeito (r)
	n	Pc 25	Mediana	Pc 75	n	Pc 25	Mediana	Pc 75			
<b>WISC-IV</b>	34				29						
QIT		73	92,50	102		84	96	108,50	374,5	0,102	-0,21
ICV		76	94	103		93	101	108,50	314,5	<b>0,014</b>	-0,31
IOP		82,50	92	102,50		80	98	106	428,5	0,373	-0,11
IMO		74	88	100,75		85	97	103	388,0	0,146	-0,18
IVP		88,25	96	105,75		89	97	106,50	450,0	0,552	-0,07
<b>Cubos de Corsi (pontos)</b>	30				27						
Ordem Direta		35	40	55,50		40	54	60	313,0	0,139	-0,20
Ordem Inversa		14,50	24	37		20	35	54	311,5	0,134	-0,20
<b>Fluência Verbal Animais</b>	25				23						
Acertos		13	18	21,50		12	18	21	266,5	0,664	-0,06
Repetições		0	0	1		0	0	0	269,5	0,620	-0,07
Erros		0	0	0,5		0	0	1	241,0	0,234	-0,17
<b>Fluência Verbal FAS</b>	26				23						
Acertos		16,75	24	32,25		24	27	38	233,5	0,189	-0,19
Repetições		0	0	0,25		0	0	1	293,0	0,873	-0,02
Erros		0	0,50	1,25		0	0	1	295,0	0,931	-0,01
<b>ROCF (pontos)</b>											
Cópia	33	24,75	27	33	29	25,75	29	31	469,0	0,893	-0,02
Recordação 3 min	32	10,25	20	23	29	11	19	23,75	462,5	0,983	0
Recordação 30 min	32	10,87	17,75	22,37	28	9,87	16,25	23,75	426,0	0,744	-0,04

(continua)

**Tabela 3. Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito e grupo controle**

	Grupo Caso				Grupo Controle				U	P-valor	Tamanho do efeito (r)
	n	Pc 25	Mediana	Pc 75	n	Pc 25	Mediana	Pc 75			
<b>FDT (min)</b>	22				29						
VP		24	28	32,87		22,75	27,5	30,75	259,5	0,736	-0,09
Inibição		21	26,50	38		20	26	34	295,5	0,654	-0,06
Flexibilidade		27,75	40,50	53,25		29	35	43,50	277,0	0,424	-0,11

Pc, Percentil

QIT, Quociente Intelectual Total; ICV, Índice de Compreensão Verbal; IOP, Índice de Organização Perceptual; IMO, Índice de Memória Operacional; IVP, Índice de Velocidade de Processamento

ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth

FDT, Teste dos Cinco Dígitos

min; minutos

VP, Velocidade de Processamento

U, teste de Mann-Whitney

O grupo caso foi dividido em dois subgrupos de acordo com a etiologia do HC: pacientes com disgenesias e pacientes com disormonogênese. O grupo disgenesia foi composto por 19 crianças e adolescentes de 11 a 16 anos (média 13,74) de idade sendo 7 (36,8%) do sexo masculino. O grupo disormonogênese foi composto por 15 pacientes de 11 a 16 anos de idade (média 13,60), sendo 10 (66,7%) do sexo masculino. Não houve diferenças significativas entre os pacientes do grupo disgenesia e do grupo disormonogênese com relação ao sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico da família ou escolaridade do cuidador (Tabela 4).

**Tabela 4. Características de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia**

	Disgenesias	Disormonogênese	X <sup>2</sup> ou t	P-valor
n	19	15		
<b>Sexo</b>				
Masculino	07 (36,8%)	10 (66,7%)	X <sup>2</sup> (1) = 2,982	0,084
Feminino	12 (63,2%)	05 (33,3%)		
<b>Idade (anos)</b>	13,74 (±1,75)	13,60 (±1,68)	t (32) = 0,230	0,820
<b>Escolaridade</b>				
Fundamental	13 (68,4%)	13 (86,7%)	X <sup>2</sup> (1) = 1,551	0,213
Médio	06 (31,6%)	02 (13,3%)		
<b>Nível Socioeconômico*</b>				
Baixo	02 (10,5%)	01 (6,7%)	X <sup>2</sup> (2) = 2,516	0,284
Médio	13 (68,4%)	07 (46,7%)		
Alto	04 (21,1%)	07 (46,7%)		
<b>Escolaridade do Cuidador</b>				
≤ 2º ano do ensino médio	07 (36,8%)	06 (40%)	X <sup>2</sup> (1) = 0,035	0,851
≥ 3º ano do ensino médio	12 (63,2%)	09 (60%)		

X<sup>2</sup>, teste qui-quadrado; t, teste t de student

\* Baixo, classe D-E; Médio, classes C1 e C2; Alto, classes A, B1 e B2

Os participantes dos grupos de diferentes etiologias obtiveram desempenho cognitivo global (QIT) semelhante, assim como os desempenhos representados pelos Índices de Compreensão Verbal, Organização Perceptual, Memória Operacional e Velocidade de Processamento. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em nenhum dos outros instrumentos neuropsicológicos utilizados (Tabela 5).



Tabela 5. Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia

	Disgenesias				Disormonogênese				U	P-valor	Tamanho do efeito (r)
	n	Pc 25	Mediana	Pc 75	n	Pc 25	Mediana	Pc 75			
<b>WISC-IV</b>	19				15						
QIT		73	92	107		73	94	102	142,0	0,986	0
ICV		78	93	101		76	95	103	137,0	0,849	-0,03
IOP		83	92	108		81	92	100	131,5	0,702	-0,07
IMO		77	88	100		74	85	103	137,5	0,862	-0,03
IVP		89	97	108		86	95	105	140,0	0,931	-0,01
<b>Cubos de Corsi (pontos)</b>	18				12						
Ordem Direta		33,75	40	58		35	41	58,5	105,0	0,898	-0,02
Ordem Inversa		09	32,5	56,25		20	24	28,5	88,5	0,407	-0,15
<b>Fluência Verbal Animais</b>	13				12						
Acertos		11	16	24		14,25	19	21	75,5	0,892	-0,03
Repetições		0	0	1		0	0	0,75	73,5	0,753	-0,06
Erros		0	0	0,50		0	0	0,75	76,5	0,912	-0,02
<b>Fluência Verbal FAS</b>	13				13						
Acertos		20,50	27	34		14	23	32	67,5	0,390	-0,12
Repetições		0	0	0		0	0	1	69,5	0,448	-0,2
Erros		0	0	1		0	1	2	51,0	0,091	-0,18
<b>ROCF (pontos)</b>	19										
Cópia		24,50	26	34	14	24,87	29,75	32	131,5	0,956	-0,01
Recordação 3 min		12,50	20	23,50	13	08,25	19	23	107,5	0,539	-0,11
Recordação 30 min		12	20	24	13	8	16	21,5	100,5	0,377	-0,16

(continua)

**Tabela 5. Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia**

	Disgenesias				Disormonogênese				U	P-valor	Tamanho do efeito (r)
	n	Pc 25	Mediana	Pc 75	n	Pc 25	Mediana	Pc 75			
<b>FDT (min)</b>	13				9						
VP		23,50	28	33,25		22,75	28	34	56,0	0,896	-0,04
Inibição		24,50	36	44		19	21	29,5	31,0	0,066	-0,39
Flexibilidade		39	44	56		26	30	43,5	30,0	0,057	-0,41

Pc, Percentil

QIT, Quociente Intelectual Total; ICV, Índice de Compreensão Verbal; IOP, Índice de Organização Perceptual; IMO, Índice de Memória Operacional; IVP, Índice de Velocidade de Processamento

ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth

FDT, Teste dos Cinco Dígitos

min; minutos

VP, Velocidade de Processamento

U, teste de Mann-Whitney

A concentração sérica, nos pacientes, dos hormônios T4 livre e TSH antes do início do tratamento medicamentoso variou de 0,01 a 1,33 ng/dL (mediana = 0,55) e de 6,29 a 923,54 mcUI/mL (mediana = 141,0), respectivamente. No momento da avaliação cognitiva, a concentração sérica do hormônio T4 variou de 0,71 a 1,41 (mediana = 0,99). Os pacientes iniciaram o tratamento medicamentoso com dose média de  $10,22 \pm 1,82$  mcg/Kg/dia de levotiroxina, com mediana de 27 dias de vida (Percentil 25 = 16,75 e Percentil 75 = 37,75). A mediana de todos os exames de TSH sérico realizados do nascimento aos 3 anos de idade variou de 0,64 a 13,19 mcUI/mL (Percentil 25 = 1,98 e Percentil 75 = 3,63). Cinco pacientes deste grupo de estudo iniciaram o tratamento medicamentoso tardiamente, a critério dos médicos responsáveis (época de início do tratamento variou de 111 a 490 dias).

Foi analisado se os dois grupos de diferentes etiologias diferiam quanto às variáveis laboratoriais. Pacientes do grupo disgenesia apresentaram mediana de T4 livre sérico no momento da avaliação cognitiva maior que os pacientes do grupo disormonogênese. A diferença entre os grupos foi significativa com tamanho de efeito médio ( $p=0,025$ ). Nenhuma outra medida foi diferente entre os pacientes dos 2 grupos etiológicos (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação laboratorial de pacientes com hipotireoidismo congênito de acordo com a etiologia

	Disgenesias				Disormonogênese				U	P-valor	Tamanho do efeito (r)
	n	Pc 25	Mediana	Pc 75	n	Pc 25	Mediana	Pc 75			
T4 sérico antes do tratamento†	19	0,26	0,6	0,87	15	0,31	0,43	0,74	122,5	0,488	-0,12
TSH sérico antes do tratamento‡		50,61	155,32	297,43		24,69	135	223,58	112,5	0,298	-0,18
TSH sérico* 3 primeiros anos‡		1,97	2,86	3,38		2,24	3,26	3,96	118,5	0,405	-0,14
T4 sérico na avaliação cognitiva†		0,92	1,03	1,17		0,79	0,95	1,04	78,0	<b>0,025</b>	-0,38
Idade de início do tratamento (dias)		17	26	37		16	28	40	127,5	0,602	-0,09
Dose inicial levotiroxina§		9,61	10,52	11,71		9,25	10,3	11,53	118,0	0,395	-0,15

Pc, Percentil

U, teste de Mann-Whitney

\*mediana

† unidade de medida: ng/dL

‡ unidade de medida: mcUI/mL

§ unidade de medida: mcg/Kg/dia

Ao se analisar o valor preditivo dos dados clínicos e laboratoriais, da escolaridade do cuidador, do nível socioeconômico do paciente e da sua idade para os resultados cognitivos, encontrou-se que a dose inicial de levotiroxina foi um bom preditor do desempenho cognitivo global (QIT) e do IMO. O nível socioeconômico da família predisse o QIT e o ICV dos pacientes, enquanto a idade do paciente no início do tratamento predisse todos os Índices do WISC-IV, exceto o IMO. Isso indica que quando maior a dose inicial de levotiroxina utilizada no tratamento, quando menor a idade do paciente no início do tratamento medicamentoso e quanto melhor o nível socioeconômico da sua família, melhor seu desempenho no WISC-IV (Tabela 7).

O desempenho na tarefa de cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth foi previsto pela idade do paciente no início do tratamento, enquanto a recordação após 3 e 30 minutos, pela dose inicial de levotiroxina e pela concentração de TSH sérico antes do início do tratamento. Vemos então que quanto menor a idade do paciente no início do tratamento medicamentoso, melhor sua habilidade visuoespacial, enquanto maiores doses iniciais de levotiroxina e maiores níveis de TSH sérico antes do início do tratamento medicamentoso foram associadas a melhor memória visual (Tabela 7).

O nível socioeconômico também predisse as funções executivas e a velocidade de processamento dos pacientes, através dos escores de inibição e VP do Teste dos Cinco Dígitos, respectivamente, mostrando que melhores níveis socioeconômicos estão associados à melhor velocidade de processamento e capacidade de inibir respostas nos pacientes avaliados (Tabela 7).

As funções executivas também foram previstas, através dos escores no teste de fluência verbal, pelas variáveis: nível socioeconômico da família, escolaridade do cuidador e idade do paciente. A capacidade de fluência verbal, medida pelo número de acertos neste instrumento, é melhor quanto maior a escolaridade do cuidador do paciente e quanto maior sua idade. Altos escores de repetição foram associados a melhor nível socioeconômico (Tabela 7).

A memória de curto prazo, representada pelo instrumento Cubos de Corsi; a habilidade de flexibilidade cognitiva representada pelo Teste dos Cinco Dígitos e as

funções executivas representadas pelo número de erros e repetições no teste de Fluência Verbal categoria animais e pelo número de erros na categoria semântica FAS não foram previstas por nenhuma variável estudada.

**Tabela 7. Modelos de regressão linear de variáveis clínicas, laboratoriais e socioeconômicas como preditoras de desempenho cognitivo em pacientes com hipotireoidismo congênito\***

<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup> <i>ajustado</i>	<b>Preditores</b>	<b>B</b> <b>padronizado</b>	<i>p</i>
<b>WISC-IV: QIT</b>						
10,35	2.33	<0,001	36%	Dose inicial levotiroxina§	0,41	0,008
				Nível socioeconômico†	0,37	0,016
<b>WISC-IV: ICV</b>						
15,68	2.33	<0,001	47%	Nível socioeconômico†	0,50	<0,001
				Idade de início do tratamento (dias)	-0,38	0,005
<b>WISC-IV: IOP</b>						
10,10	1.33	0,003	21%	Idade de início do tratamento (dias)	-0,49	0,003
<b>WISC-IV: IMO</b>						
13,35	1.33	0,001	27%	Dose inicial levotiroxina§	0,54	0,001
<b>WISC-IV: IVP</b>						
9,60	1.33	0,004	20%	Idade de início do tratamento (dias)	-0,48	0,004
<b>Fluência Verbal Animais: Acertos</b>						
7,84	2.33	0,002	29%	Escolaridade do cuidador	0,46	0,003
				Idade	0,36	0,017
<b>Fluência Verbal FAS: Acertos</b>						
7,85	2.33	0,002	29%	Escolaridade do cuidador	0,46	0,003
				Idade	0,36	0,018
<b>Fluência Verbal FAS: Repetições</b>						
5,26	1.33	0,028	11%	Nível socioeconômico†	0,37	0,028
<b>ROCF: Cópia</b>						
6,35	1.33	0,017	14%	Idade de início do tratamento (dias)	-0,40	0,017
<b>ROCF: Recordação 3 min</b>						
11,9	2.33	<0,001	39%	Dose inicial levotiroxina§	0,42	0,005
				TSH sérico antes do tratamento‡	0,4	0,007
<b>ROCF: Recordação 30 min</b>						
9,23	2.33	0,001	33%	Dose inicial levotiroxina§	0,43	0,006
				TSH sérico antes do tratamento‡	0,32	0,033
<b>FDT: VP</b>						
6,16	1.33	0,018	13%	Nível socioeconômico†	-0,4	0,018
<b>FDT: Inibição</b>						
7,12	1.33	0,012	15%	Nível socioeconômico†	-0,42	0,012

\* Análise de Regressão Múltipla

F, Anova

QIT, Quociente Intelectual Total; ICV, Índice de Compreensão Verbal; IOP, Índice de Organização Perceptual; IMO, Índice de Memória Operacional; IVP, Índice de Velocidade de Processamento

ROCF, Figura Complexa de Rey-Osterrieth; min, minuos

FDT, Teste dos Cinco Dígitos; VP, Velocidade de Processamento

† pontos brutos

‡ unidade de medida: mcUI/mL

§ unidade de medida: mcg/Kg/dia

## 6. DISCUSSÃO

O hormônio tireoidiano é fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e a sua privação, tanto na vida fetal quanto no recém-nascido, causa a imaturidade deste tecido, a hipoplasia dos neurônios corticais, atraso da mielinização e redução da vascularização. Caso o recém-nascido diagnosticado com HC não seja submetido à reposição hormonal precocemente, podem ocorrer lesões no sistema nervoso central, que serão irreversíveis e poderão levar a prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor do paciente <sup>4</sup>.

Avaliações neuropsicológicas em pacientes com HC têm sido realizadas, em vários países, principalmente após a implantação dos programas de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito há mais de 40 anos. Esses programas possibilitaram o diagnóstico precoce da doença reduzindo as graves complicações como o nanismo e a deficiência intelectual <sup>1</sup>. No entanto, ainda persistem dúvidas se a ocorrência de alterações discretas no funcionamento da glândula tireoide, mesmo após o tratamento, levando a níveis insuficientes de T4 no organismo, podem causar déficits cognitivos significativos do ponto de vista clínico em pacientes com HC.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo identificar se o desempenho cognitivo, tanto global quanto em domínios específicos, de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente, triados pelo PTN-MG e em acompanhamento médico regular, é similar ao de participantes saudáveis. Buscou-se também verificar se pacientes com diferentes etiologias do hipotireoidismo congênito possuem desempenho cognitivo diferente e identificar variáveis clínicas, laboratoriais e socioeconômicas que possuem relação com o desempenho cognitivo desses pacientes.

A avaliação de déficits cognitivos nesta população precisa levar em consideração, além da agilidade e da qualidade do tratamento, o ambiente onde o paciente vive e os estímulos que recebe. Daí a importância do estudo de um grupo controle, que de algum modo, vai minimizar essas influências. O pareamento escolhido para os participantes do grupo controle, por idade, escolaridade e a



similaridade da situação socioeconômica sugere que os dois grupos estudados tenham tido iguais oportunidades em relação ao ambiente, reduzindo um possível viés na avaliação cognitiva.

Dentre os vários domínios cognitivos nos quais os pacientes com HC poderiam apresentar déficits, neste estudo foram priorizadas, além da avaliação do funcionamento cognitivo global, as funções executivas, velocidade de processamento, memória e habilidades visuoespaciais. Vários relatos de alterações dessas funções são encontrados, mas não há consenso nos resultados; os estudos comparativos são também dificultados pela variação da metodologia empregada.

Neste estudo, a avaliação de crianças e adolescentes em tratamento para HC mostrou desempenho cognitivo, tanto global quanto específico nos domínios funções executivas, velocidade de processamento, memória e habilidades visuoespaciais, similar ao de sujeitos saudáveis de mesma idade, sexo, escolaridade e nível socioeconômico.

Não houve diferença significativa entre o QIT do grupo caso e do grupo controle, e este resultado é similar ao de outros estudos encontrados na literatura<sup>25-31</sup>. Para avaliação do desempenho cognitivo global, este estudo utilizou a versão brasileira mais recente da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC-IV). Apesar de não ter sido encontrado na literatura estudo que tenha utilizado a mesma versão deste instrumento, a maioria utilizou versões anteriores ou instrumentos similares, o que torna os resultados do QIT comparáveis. Bongers-Schokking e col avaliaram pacientes de dois, seis e onze anos de idade com auxílio dos instrumentos *Bayley* e *Rakit*. Estes autores também não observaram déficits na cognição global dos pacientes estudados<sup>28,29</sup>. Esse resultado também foi relatado por Simons e col<sup>27</sup> ao estudarem crianças de 10 anos de idade com auxílio da WISC-R e por Selva e col<sup>26</sup> que estudaram pacientes de 21 meses a 8 anos com auxílio dos instrumentos *WISC-III*, *WPPSI-R* e *Mullen Scales of Early Learning*. Nesses estudos, os pacientes eram de faixa etária diferente da analisada no presente estudo. Albert e col<sup>30</sup> relatam resultados semelhantes aos relatados anteriormente, para pacientes de 4 a 18 anos de idade, enquanto o estudo de New England Congenital Hypothyroidism Collaborative<sup>31</sup> contou com pacientes de 6, 9, 14 e 15 ou 16 anos de idade. Esses

estudos utilizaram a *WISC-R* ou a *WPPSI-II*, para crianças menores de sete anos de idade. No presente estudo, optou-se pela utilização do *WISC-IV*, principalmente, devido à necessidade de se utilizar na avaliação cognitiva instrumentos com normas e estruturas revisadas e atuais, principalmente na avaliação da inteligência devido ao Efeito *Flynn*, que se refere aos ganhos de QI na população com o passar do tempo <sup>57</sup>. O *WISC-IV* é diferente de outras versões das Escalas Wechsler, especialmente, na extinção dos resultados agrupados em duas grandes áreas: QI Verbal e QI de Execução e na reestruturação e valorização dos quatro índices - ICV, IOP, IMO e IVP – para análise do desempenho cognitivo do avaliando <sup>57</sup>.

Neste estudo, entre os índices avaliados pelo *WISC-IV*, apenas o ICV se mostrou diferente entre os grupos, com o grupo controle pontuando aproximadamente 7 pontos a mais que o grupo caso. Apesar do *WISC-IV* não oferecer um resultado de QI Verbal e de Execução como seus antecessores, percebe-se neste estudo uma tendência contrária à relatada em estudos com versões anteriores deste instrumento, nos quais os pacientes tem um desempenho pior em tarefas de execução, quando comparadas às verbais <sup>38,41,44</sup>. Apesar da diferença significativa de 7 pontos entre os grupos, esta diferença teve pequena magnitude e tal resultado, portanto, deve ser interpretado com cautela na prática clínica.

Com relação às habilidades visuoespaciais, de memória, velocidade de processamento e funções executivas, não se encontrou diferença entre os grupos caso e controle em nenhum dos instrumentos utilizados. Os relatos da literatura sobre este tema são inconclusivos, pois em alguns estudos foram observados déficits dos pacientes nestes domínios <sup>44,46,47</sup>, e em outros não <sup>37,38,42,43,48</sup>.

Alguns autores relataram resultados similares aos encontrados neste estudo quando os instrumentos Figura Complexa de Rey-Osterrieth e o teste de Fluência Verbal foram utilizados <sup>37,38,43,48</sup>. Campos e col <sup>44</sup>, porém, avaliaram a inibição e flexibilidade cognitiva através do Teste dos 5 dígitos, e ao contrário do observado neste estudo, encontraram diferença significativa entre o grupo de pacientes e controles utilizando este instrumento. O mesmo foi relatado na tarefa de fluência verbal categoria fonológica. Outro estudo avaliou o controle inibitório de pacientes

através de uma bateria computadorizada, e os resultados mostraram um desempenho inferior nos pacientes <sup>47</sup>. Estes autores <sup>44,47</sup> estudaram um número maior de pacientes e controles que o presente estudo, o que pode justificar a diferença nos resultados. A faixa etária dos pacientes nesses estudos era menor que a dos pacientes do presente estudo. Os autores que utilizaram os mesmos instrumentos que o atual estudo e investigaram pacientes mais velhos (a partir de 12 anos de idade), também não encontraram diferenças nas funções executivas e habilidade visuoespaciais destes pacientes <sup>37,38,43,48</sup>.

A etiologia tem se mostrado uma variável importante para o prognóstico do HC. Comumente, a disgenesia tireoidiana por atireose é de pior prognóstico que a por hipoplasia e por ectopia, assim como por muitos defeitos de síntese <sup>24,29,38,39,41</sup>. Neste estudo, porém, não foi observada diferença no desempenho cognitivo entre os grupos de diferentes etiologias do HC, disormonogênese ou disgenesia tireoidiana, resultado também encontrado por outros autores <sup>19,29,30,33,42,45</sup>. Assim como registrado por Albert e col <sup>30</sup>, o tamanho pequeno da amostra pode ser um dos motivos para este resultado.

A identificação de variáveis que permitam prever desfechos em relação ao desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com HC teria grande utilidade na prática clínica. Além da etiologia, a idade do início do tratamento medicamentoso, a dose inicial de levotiroxina utilizada no tratamento e o nível sérico de hormônios tireoidianos antes do tratamento e no momento da avaliação cognitiva, são variáveis que têm sido estudadas com este objetivo <sup>19,20,22-30,32-42,45-48</sup>. Ainda, fatores como o nível socioeconômico ou a renda familiar e a escolaridade dos cuidadores do paciente com HC <sup>18,19,28,29,32,33,35,37</sup> são importantes nesse contexto de avaliação.

No presente estudo, a época do início do tratamento medicamentoso, a dose inicial de levotiroxina utilizada, o nível socioeconômico da família do paciente e a escolaridade do seu cuidador foram as principais variáveis preditoras do desempenho cognitivo dos pacientes. A dose inicial de levotiroxina utilizada foi a variável que melhor predisse o desempenho cognitivo global destes pacientes, seguida do nível socioeconômico familiar.

As doses de levotiroxina no início do tratamento destes pacientes parecem ter um efeito protetor sobre o desenvolvimento cerebral, resultado que também é relatado em outros trabalhos <sup>23,26</sup>. Esses autores registraram a influência da medicação no desempenho cognitivo global e motor de pacientes com HC, mesmo quando outras variáveis como nível de T4 antes do tratamento e idade de início foram estudadas. Futuros estudos são necessários para investigar se dose elevada de levotiroxina pode ser prejudicial para os pacientes, como sugerem os estudos que avaliam a supressão do TSH causada por supertratamento <sup>47,50,51</sup>.

O nível socioeconômico também predisse, além do desempenho cognitivo global, o Índice de Compreensão Verbal e as funções executivas, funções estas que também foram associadas à escolaridade do cuidador destes pacientes. No teste de fluência verbal, o nível socioeconômico associou-se de forma positiva com o número de repetições na categoria fonológica FAS. Esse achado sugere que os pacientes que possuíam melhor nível socioeconômico apresentam maior fluidez verbal e conseguem acessar mais palavras dentro de um intervalo de tempo, mesmo que de forma incorreta.

Androvandi e col <sup>18</sup> e Komur e col <sup>33</sup> são autores que também encontraram relação entre a escolaridade do cuidador e a renda familiar e o desempenho cognitivo dos pacientes com HC, apesar de apenas este último ter estudado outras variáveis, da doença (como etiologia do HC, idade de início do tratamento e dose inicial de medicamento), em conjunto. Outros autores já chamaram a atenção para a importância das variáveis sociais para o desenvolvimento de pacientes com HC, principalmente em países em desenvolvimento <sup>19</sup>. Em seu estudo, estes autores verificaram que a escolaridade da mãe do paciente prediz mais seu desempenho cognitivo que variáveis como nível de T4 antes do tratamento e a idade do início do mesmo. Ademais, é conhecido que o nível educacional dos pais e a renda familiar influenciam no desenvolvimento físico e cognitivo de crianças, podendo influenciar até mesmo o desenvolvimento cerebral <sup>58,59</sup>. Os resultados encontrados no presente estudo estão, portanto, consoantes com este conhecimento.

Foi sugerido que a gravidade do HC, avaliada pelas concentrações de TSH e T4 séricos antes do início do tratamento poderia prever o desempenho cognitivo

desses pacientes. Parte dos estudos, porém, não avaliaram a influência de outras variáveis nas análises. Kempers e col<sup>20</sup>, por exemplo, ao avaliarem 82 pacientes, somente analisaram a variável idade de início do tratamento junto com a gravidade. Variáveis sociais não foram levadas em consideração nesse estudo. O mesmo pode ser dito de Leneman e col<sup>46</sup>, que citaram o nível de T4 inicial como bom preditor do desempenho cognitivo de 49 pacientes, mas estudaram apenas variáveis como idade de início do tratamento e nível de T4 no momento da avaliação neuropsicológica como variáveis em conjunto. Ordoeui e col<sup>36</sup>, por outro lado, também estudaram estas duas variáveis (idade de início do tratamento e gravidade) e não encontraram efeito de nenhuma delas no desempenho cognitivo dos pacientes. Deve ser considerado, porém, que foram avaliados pacientes com HC primário permanente e transitório, o que pode ter influenciado os resultados.

Neste estudo, o nível de hormônio TSH sérico antes do início do tratamento apareceu como preditor da memória episódica, e a idade do paciente no início do tratamento, do desempenho em compreensão verbal, organização perceptual, velocidade de pensamento e habilidade visuoespacial.

A concentração sérica do T4 livre antes do início do tratamento e no momento da avaliação cognitiva, a mediana do TSH sérico nos 3 primeiros anos de vida do paciente e a etiologia do HC não apareceram como bons preditores para o desempenho cognitivo em nenhum dos domínios estudados no presente estudo, sugerindo que a gravidade da doença teria menor importância do que o tratamento, já que a dose inicial de levotiroxina utilizada no tratamento e a idade do paciente no início deste tiveram comportamento inverso, isto é, apareceram como bons preditores para o desempenho cognitivo, reforçando a importância do tratamento para os desfechos esperados.

## **7. CONCLUSÕES**

Este estudo mostrou que o desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito primário permanente, triadas e acompanhadas pelo PTN-MG foi similar ao de participantes saudáveis da mesma faixa etária, sexo, escolaridade e nível socioeconômico, o que reforça a importância e eficácia do tratamento e acompanhamento precoce recebido por estes pacientes.

Variáveis relacionadas ao tratamento e especialmente ao ambiente dos pacientes foram associadas de forma positiva ao seu desempenho cognitivo. A dose inicial de levotiroxina utilizada no tratamento e o nível socioeconômico da família associam-se com desempenho cognitivo global do paciente, enquanto a escolaridade do seu cuidador associou-se com sua habilidade de fluência verbal.

Estudos futuros que agrupem um maior número de participantes são necessários para corroborar as conclusões obtidas, enquanto estudos que avaliem um maior número de aspectos cognitivos destes pacientes enriquecerão as informações sobre as características cognitivas deste grupo clínico.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde; Universidade Federal de Minas Gerais, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico. Protocolo de tratamento e acompanhamento clínico de crianças com hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2012. [acesso em 2017 fev 08]. Disponível em: [http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/protocolo\\_hipo.pdf](http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/protocolo_hipo.pdf)
2. Griffin JE. The thyroid. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors. Textbook of endocrine physiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1992. p. 224-246.
3. Setian N. Hipotireoidismo congênito. In: Setian N. Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. 2nd ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 259-268.
4. Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S209-216.
5. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. Int J Dev Neurosci. 2008;26:147–209.
6. van Wassenaer AG, Briët JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JJM, et al. Free Thyroxine Levels During the First Weeks of life and Neurodevelopmental Outcome Until the Age of 5 Years in Very Preterm Infants. Pediatrics. 2002;110(3):534–9.
7. Lee PR, Brady D, Koenig JI. Thyroid hormone regulation of N-methyl-D-aspartic acid receptor subunit mRNA expression in adult brain. J Neuroendocrinol. 2003;15(1):87–92.
8. Nunez J, Couchie D, Aniello F, Bridoux AM. Regulation by thyroid hormone of microtubule assembly and neuronal differentiation. Neurochem Res. 1991;16(9):975–82.
9. Potter BJ, Mano MT, Belling GB, McIntosh GH, Hua C, Cragg BG, et al. Retarded Fetal Brain Development Resulting From Severe Dietary Iodine Deficiency in Sheep. Neuropathol Appl Neurobiol. 1982;8:303–13.
10. Gilbert ME, Paczkowski C. Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. Dev Brain Res. 2003;145:19–29.

11. Rosman, N.P., Malone, M.J., Helfenstein, M., Kraft, E. The effect of thyroid deficiency on myelination of brain. *Neurology*. 1972; 22: 99–106.
12. Legrand, J. Effects of thyroid hormones on central nervous system. In: Yanai, J. editor. *Neurobehavioural Teratology*. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 331-363.
13. Pezzuti IL, de Lima PP, Dias VM. Congenital hypothyroidism: the clinical profile of affected newborns identified by the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(1):72-79.
14. LaFranchi S. Congenital Hypothyroidism: Etiologies, Diagnosis, and Management. *Thyroid*. 1999;9(7):735–40.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília; 2002. [acesso em 2017 fev 08]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)
16. Hipotireoidismo Congênito [Internet]. Belo Horizonte; 2017. [acesso em 2017 fev 08]. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/topicos-em-saude/hipotireoidismo-congenito/>
17. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. Hipotireoidismo Congênito. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. 2011. [acesso em 2017 fev 08]. Disponível em: <http://diretrizes.amb.org.br/ans/hipotireoidismo-diagnostico.pdf>
18. Androvandi C, Nunes MLT. Avaliação intelectual de escolares com hipotireoidismo congênito. *Aletheia*. Canoas; 2004;20:55–64.
19. Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:250–5.
20. Kempers MJE, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RWG, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):919–24.
21. Soliman AT, Azzam S, ElAwwa A, Saleem W., Sabt A. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: A controlled study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(4):565–8.



22. Arenz S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner M, Dörr HG, von Kries R. Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: A population-based study. *Acta Paediatr.* 2008;97:447–50.
23. van der Sluijs Veer L, Kempers MJE, Wiedijk BM, Last BF, Grootenhuis MA, Vulsma T. Evaluation of cognitive and motor development in toddlers with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(8):633–40.
24. Song S-I, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(6):376–84.
25. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, et al. Neuropsychological Follow-up in Early-Treated Congenital Hypothyroidism: A Problem-Oriented Approach. *Thyroid.* 2000;10(3):243–9.
26. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005;147:775–80.
27. Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1994;71:232–4.
28. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005;147:768–74.
29. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk, Paul H, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000;136:292–7.
30. Albert BB, Heather N, Derraik JGB, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3663–70.
31. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994;124:383-7.

32. 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. *Pediatr Res*. 2009;65(2):242–8.
33. Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Erdogan S. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III. *Brain Dev. The Japanese Society of Child Neurology*; 2013;35:392–7.
34. Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci*. 2013;18(5):395–9.
35. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics*. 2003;112(4):923–30.
36. Ordooei M, MottaghiPisheh H, Fallah R, Rabiee A. Cognitive Outcomes for Congenital Hypothyroid and Healthy Children: A Comparative Study. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):28–32.
37. Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;432:88–95.
38. Rovet JF. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Outcome. *Thyroid*. 1999;9(7):741–8.
39. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005;115:e52–7.
40. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2000;105(3):515–22.
41. Salerno M, Militeri R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:105–10.
42. Simic N, Khan S, Rovet J. Visuospatial, visuoperceptual, and visuoconstructive abilities in congenital hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19:1119–27.
43. Wheeler SM, Willoughby K a, McAndrews MP, Rovet JF. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1427–34.

44. Campos MLP, Musso M, Keselman A, Gruñeiro L, Bergadá I, Chiesa A. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1):12–7.
45. Kooistra L, Vulsma T, van der Meerre J. An Investigation of Impulsivity in Children With Early-Treated Congenital Hypothyroidism. *Dev Neuropsychol*. 2004;26(2):595–610.
46. Leneman M, Buchanan L, Rovet J. Where and what visuospatial processing in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(5):556–62.
47. Álvarez M, Fernández CI, Sánchez AR, Íñiguez ED, Arnao MDR. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:114–20.
48. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child*. 2005;90:132–7.
49. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr*. 2004;144:747–52.
50. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, de Rijke YB, de Ridder MAJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Cognitive development in congenital hypothyroidism: Is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4499–506.
51. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Individualized treatment to optimize eventual cognitive outcome in congenital hypothyroidism. *Pediatric Research*. 2016; 80(6): 816-23.
52. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério Brasil [Internet]. Brasil. [acesso em 2017 fev 08]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
53. Wechsler, D. Escala Wechsler de Inteligência para Crianças: WISC-IV: manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2013.
54. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. Third Edition. New York: Oxford University Press; 2006.

55. Sedó M, de Paula JJ, Malloy-Diniz LF. O Teste dos Cinco Dígitos. São Paulo: Hogrefe; 2015.
56. Corsi, PM. Human memory and the medial temporal region of the brain (Tese de Doutorado online). Montreal: McGill University, 1972. [acesso em 2017 fev 08]. Disponível em [http://digitool.library.mcgill.ca/R/?func=dbin-jump-full&object\\_id=93903&local\\_base=GEN01-MCG02](http://digitool.library.mcgill.ca/R/?func=dbin-jump-full&object_id=93903&local_base=GEN01-MCG02)
57. Vidal FAS, de Figueiredo VLM, do Nascimento E. A quarta edição do WISC americano. Avaliação Psicológica. 2011;10(2):205–7.
58. Noble KG, Houston SM, Brito NH, Bartsch H, Kan E, Kuperman JM, et al. Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. Nat Neurosci. 2015;18(5):773.
59. Brooks-Gunn J, Duncan GJ. The Effects of Poverty on Children. In: The Future of Children. 1997. p. 55–71.

## 9. ANEXOS

### 9.1. ANEXO A – Parecer ético Coep – UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 47198115.5.0000.5149

Interessado(a): Profa. Ivani Novato Silva  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina- UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 05 de agosto de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG)**" bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido;

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

  
Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

## 9.2. ANEXO B – Aprovação Nupad – UFMG



### DECLARAÇÃO DE APOIO INSTITUCIONAL

Declaramos que o projeto intitulado “**Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PNT-MG)**” coordenado pela Dra. Ivani Novato Silva, foi considerado Exequível no âmbito do Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG – NUPAD.

Conforme normas regimentais do NUPAD e cumpridas às diretrizes da sua Central de Projetos, o projeto receberá o apoio solicitado e aprovado pela coordenação do núcleo, detalhado no corpo do projeto base.

Belo Horizonte, 18 de maio de 2015.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'José Nelio Januario'.

Prof. José Nelio Januario  
Diretor Geral do NUPAD  
Faculdade de Medicina - UFMG

### 9.3. ANEXO C – TCLE (responsável pelo paciente com hipotireoidismo)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Pesquisa: “Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG)”.

##### A) Informações ao responsável pelo paciente com hipotireoidismo (6 a 17 anos)

O menor sob sua responsabilidade está sendo convidado a participar de uma pesquisa onde pretendemos avaliar se as pessoas com mau funcionamento da glândula tireoide (hipotireoidismo congênito ou hipertireotropinemia), em acompanhamento médico, apresentam alterações relacionadas à inteligência, memória e linguagem.

Os pacientes com hipotireoidismo podem apresentar essas alterações, por isso consideramos este estudo muito importante para conhecermos melhor esses pacientes. Caso seja identificado algum problema, esta avaliação nos possibilitará planejar modos de melhorar a qualidade de vida deles. Pretendemos, a partir dos resultados obtidos, propor um modelo de avaliação para todos os pacientes que apresentem alterações para hipotireoidismo ou hipertireotropinemia no *teste do pezinho* do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

Para que possamos ter as informações necessárias, nossa equipe acessará o prontuário do seu filho (a) a fim de obter dados sobre os exames clínicos realizados por ele. A participação dele consistirá em responder a alguns testes que avaliam a inteligência e fatores como memória e linguagem, que serão aplicados preferencialmente no mesmo dia da consulta médica e podem durar aproximadamente 2 horas. Se o paciente ficar cansado enquanto estiver respondendo aos testes, poderá parar para um breve descanso para tomar água ou ir ao banheiro, por exemplo. Antes que o paciente responda aos testes, você deverá responder, com a ajuda do pesquisador, a algumas perguntas sobre suas condições de moradia e grau de escolaridade.

Para que o menor sob sua responsabilidade possa participar desta pesquisa, você deverá concordar e assinar este termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você e o menor poderão tirar qualquer dúvida que tiverem e retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação do menor é voluntária e caso você ou ele se recusem a participar ele continuará sendo atendido da mesma forma que vem sendo atendido pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

Você será informado dos resultados da pesquisa quando ela for finalizada. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5 anos, e após

---

Pesquisadoras responsáveis:

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG.

Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

Rubrica do responsável pelo participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

esse tempo poderão ser destruídos. Os resultados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos, mas o paciente não será identificado.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) da Faculdade de Medicina da UFMG e a outra será fornecida a você. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Desta forma, na expectativa de contar com a sua colaboração, agradecemos a sua atenção e colocamos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas.

**B) Declaração de consentimento livre e esclarecido.**

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_,  
responsável pelo menor \_\_\_\_\_,  
portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_,  
declaro que fui suficientemente informado a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos procedimentos citados. Concordo que o menor, sob minha responsabilidade, participe da pesquisa e consinto que seja feita a avaliação proposta. Declaro ainda, não ter recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse. Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da avaliação se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para a realização dos procedimentos necessários.

Assinatura do responsável pelo participante: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

**Pesquisadoras responsáveis:**

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG. Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

---

As pesquisadoras responsáveis expressam o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_



#### 9.4. ANEXO D – TALE (paciente com hipotireoidismo)

##### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Pesquisa: “Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG)”.

##### A) Informações ao paciente com hipotireoidismo (6 a 17 anos)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa onde pretendemos avaliar se as pessoas com mau funcionamento da glândula tireoide (hipotireoidismo congênito ou hipertireotropinemia), em acompanhamento médico, apresentam alterações relacionadas à inteligência, memória e linguagem.

Os pacientes com hipotireoidismo podem apresentar essas alterações, por isso consideramos este estudo muito importante para conhecermos melhor esses pacientes. Caso seja identificado algum problema, esta avaliação nos possibilitará planejar modos de melhorar a qualidade de vida deles. Pretendemos, a partir dos resultados obtidos, propor um modelo de avaliação para todos os pacientes que apresentem alterações para hipotireoidismo ou hipertireotropinemia no *teste do pezinho* do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

Para que possamos ter as informações necessárias, nossa equipe acessará o seu prontuário a fim de obter dados sobre os exames clínicos que você realizou. Sua participação consistirá em responder a alguns testes que avaliam sua inteligência e fatores como memória e linguagem, que serão aplicados preferencialmente no mesmo dia da consulta médica e podem durar aproximadamente 2 horas. Se você ficar cansado enquanto estiver respondendo aos testes, poderá parar para um breve descanso para tomar água ou ir ao banheiro, por exemplo. Antes de você responder os testes, o responsável por você deverá responder, com a ajuda do pesquisador, a algumas perguntas sobre suas condições de moradia e grau de escolaridade.

Para que você possa participar desta pesquisa, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você também deverá concordar e assinar este termo de assentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você poderá tirar qualquer dúvida que tiver e retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Sua participação é voluntária e caso se recuse a participar, continuará sendo atendido da mesma forma que vem sendo atendido pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

Você será informado dos resultados da pesquisa quando ela for finalizada. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5 anos, e após

---

Pesquisadoras responsáveis:

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG.

Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

esse tempo poderão ser destruídos. Os resultados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos, mas você não será identificado.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) da Faculdade de Medicina da UFMG e a outra será fornecida a você. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Desta forma, na expectativa de contar com a sua colaboração, agradecemos a sua atenção e colocamo-nos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas.

**B) Declaração de assentimento livre e esclarecido.**

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_,  
declaro que fui suficientemente informado a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos procedimentos citados. Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a avaliação proposta. Declaro ainda, não ter recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse. Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da avaliação se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para a realização dos procedimentos necessários.

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

Pesquisadoras responsáveis:

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG. Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

---

As pesquisadoras responsáveis expressam o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_

## 9.5. ANEXO E – TCLE (responsável pelo participante do grupo controle)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Pesquisa: “Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG)”.

#### A) Informações ao responsável pelo participante do grupo controle (6 a 17 anos)

O menor sob sua responsabilidade está sendo convidado a participar de uma pesquisa onde pretendemos avaliar se as pessoas com mau funcionamento da glândula tireoide (hipotireoidismo congênito ou hipertireotropinemia), em acompanhamento médico, apresentam alterações relacionadas à inteligência, memória e linguagem.

Embora o menor sob sua responsabilidade não tenha nenhum problema com o funcionamento da glândula tireoide, a participação dele é muito importante para compararmos sua avaliação com a dos pacientes que tem esse problema, a fim de verificarmos se há diferença entre as duas e se os pacientes com mau funcionamento da glândula tireoide possuem dificuldades em memorizar e aprender coisas.

Os resultados deste estudo nos permitirão conhecer melhor esses pacientes. Caso seja identificado algum problema, esta avaliação nos possibilitará planejar modos de melhorar a qualidade de vida deles. Pretendemos, a partir dos resultados obtidos, propor um modelo de avaliação para todos os pacientes que apresentem alterações para hipotireoidismo ou hipertireotropinemia no *teste do pezinho* do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

A participação do menor consistirá em responder a alguns testes que avaliam sua inteligência e fatores como memória e linguagem. Estes testes podem durar aproximadamente 2 horas e serão aplicados em um único dia no ambiente escolar do menor, com a permissão de seus professores. Se o menor ficar cansado enquanto estiver respondendo aos testes, poderá parar para um breve descanso para tomar água ou ir ao banheiro, por exemplo. Antes que ele responda aos testes, você deverá responder a algumas perguntas em um questionário, em sua própria casa.

Para que o menor sob sua responsabilidade possa participar desta pesquisa, você deverá concordar e assinar este termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você e o menor poderão tirar qualquer dúvida que tiverem e retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação do menor é voluntária e caso você ou ele se recusem a participar ele não sofrerá nenhuma modificação no tratamento que recebe na escola.

---

Pesquisadoras responsáveis:

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG.

Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

Rubrica do responsável pelo participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Você será informado dos resultados da pesquisa quando ela for finalizada. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5 anos, e após esse tempo poderão ser destruídos. Os resultados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos, mas o paciente não será identificado.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) da Faculdade de Medicina da UFMG e a outra será fornecida a você. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Desta forma, na expectativa de contar com a sua colaboração, agradecemos a sua atenção e colocamo-nos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas.

**B) Declaração de consentimento livre e esclarecido.**

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_,  
responsável pelo menor \_\_\_\_\_,  
portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_,  
declaro que fui suficientemente informado a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos procedimentos citados. Concordo que o menor, sob minha responsabilidade, participe da pesquisa e consinto que seja feita a avaliação proposta. Declaro ainda, não ter recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse. Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da avaliação se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para a realização dos procedimentos necessários.

Assinatura do responsável pelo participante: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Pesquisadoras responsáveis:

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG. Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

As pesquisadoras responsáveis expressam o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_

## 9.6. ANEXO F – TALE (participante do grupo controle)

### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466/12 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

Pesquisa: “Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG)”.

#### A) Informações ao participante do grupo controle (6 a 17 anos)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa onde pretendemos avaliar se as pessoas com mau funcionamento da glândula tireoide (hipotireoidismo congênito ou hipertireotropinemia), em acompanhamento médico, apresentam alterações relacionadas à inteligência, memória e linguagem.

Embora você não tenha nenhum problema com o funcionamento da glândula tireoide, sua participação é muito importante para compararmos sua avaliação com a dos pacientes que tem esse problema, a fim de verificarmos se há diferença entre as duas e se os pacientes com mau funcionamento da glândula tireoide possuem dificuldades em memorizar e aprender coisas.

Os resultados deste estudo nos permitirão conhecer melhor esses pacientes. Caso seja identificado algum problema, esta avaliação nos possibilitará planejar modos de melhorar a qualidade de vida deles. Pretendemos, a partir dos resultados obtidos, propor um modelo de avaliação para todos os pacientes que apresentem alterações para hipotireoidismo ou hipertireotropinemia no *teste do pezinho* do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

Sua participação consistirá em responder a alguns testes que avaliam sua inteligência e fatores como memória e linguagem, que serão aplicados em um único dia e podem durar aproximadamente 2 horas. Se você ficar cansado enquanto estiver respondendo aos testes, poderá parar para um breve descanso para tomar água ou ir ao banheiro, por exemplo. Antes de você responder os testes, o responsável por você deverá responder, com a ajuda do pesquisador, a algumas perguntas sobre suas condições de moradia e grau de escolaridade.

Para que você possa participar desta pesquisa, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você também deverá concordar e assinar este termo de assentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você poderá tirar qualquer dúvida que tiver e retirar o consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Sua participação é voluntária.

Você será informado dos resultados da pesquisa quando ela for finalizada. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável, por um período de 5 anos, e após esse tempo poderão ser destruídos. Os resultados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos, mas você não será identificado.

---

Pesquisadoras responsáveis:

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profa. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG.

Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável no Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) da Faculdade de Medicina da UFMG e a outra será fornecida a você. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Desta forma, na expectativa de contar com a sua colaboração, agradecemos a sua atenção e colocamo-nos à sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas.

**B) Declaração de assentimento livre e esclarecido.**

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de identidade número \_\_\_\_\_, declaro que fui suficientemente informado a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos procedimentos citados. Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a avaliação proposta. Declaro ainda, não ter recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse. Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da avaliação se tiver dúvidas sobre os esclarecimentos que me forem dados.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para a realização dos procedimentos necessários.

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

**Pesquisadoras responsáveis:**

Jéssica Evelyn de Andrade. Tel: (31) 8783-3046. E-mail: jessicaeandrade@gmail.com

Profª. Ivani Novato Silva. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 267, Departamento de Pediatria da UFMG. Tel: (31) 3409-9773.

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP). Avenida Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005. Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. CEP: 31270-901. Fone: (31) 3409-4592

---

As pesquisadoras responsáveis expressam o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_

## 9.7. ANEXO G – Autorização IEMG

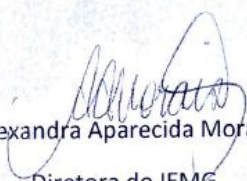


**INSTITUTO DE EDUCAÇÃO DE MINAS GERAIS**  
Rua Pernambuco, 47 – Funcionários – CEP: 30.130-150 – Belo Horizonte  
Telefone: (31) 3273-7511 – FAX: (31) 3222-6398

### Autorização

Eu, Alexandra Aparecida Morais, autorizo a psicóloga Jéssica Evelyn de Andrade a realizar a pesquisa "Avaliação cognitiva de pacientes com hipotireoidismo congênito triados pelo programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais (PTN-MG)" no IEMG. A psicóloga realizará a coleta de dados entre os alunos desta escola. Os alunos avaliados são da faixa etária de 6 a 16 anos.

Belo Horizonte, 03 de junho de 2016.

  
Alexandra Aparecida Morais  
Diretora do IEMG

## 9.8. ANEXO H – Ficha do aluno

### FICHA DO ALUNO

(a ser respondida pelos pais ou responsáveis)

Nome da criança/adolescente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Sexo da criança/adolescente: ( ) feminino ( ) masculino

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

#### HISTÓRICO FAMILIAR

Os pais são primos ou tem algum parentesco? ( ) não ( ) sim – Qual? \_\_\_\_\_

Doenças familiares? ( ) não ( ) sim – Quais? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A criança/adolescente nasceu prematura?

( ) não ( ) sim – Quanto tempo durou a gravidez? \_\_\_\_\_

Houve problema durante o parto ou logo depois que a criança/adolescente nasceu? ( ) não ( ) sim

Quais? \_\_\_\_\_

Peso ao nascer: \_\_\_\_\_

Estatura ao nascer: \_\_\_\_\_

A criança/adolescente já teve/tem alguma doença grave? ( ) não ( ) sim - Quais? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A criança/adolescente já fez algum tratamento especializado? ( ) não ( ) sim - Quais? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A criança/adolescente toma algum remédio controlado? ( ) não ( ) sim - Qual? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura de quem respondeu o questionário \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Parentesco com a criança/adolescente: \_\_\_\_\_



## 9.9. ANEXO I – Folha de aprovação



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**UFMG**

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO TRIADOS PELO PROGRAMA ESTADUAL DE  
TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS (PNT-MG)**

### **JÉSSICA EVELYN DE ANDRADE**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovada em 14 de março de 2017, pela banca constituída pelos membros:

Prof.ª Ivani Novato Silva - Orientadora  
UFMG

Prof. Jonas Jardim de Paula  
FCMMG

Prof.ª Marcela Mansur Alves  
UFMG

Belo Horizonte, 14 de março de 2017.