

Perfil epidemiológico da população pediátrica com hipotireoidismo clínico e subclínico no Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná - CISOP

Epidemiological profile of the pediatric population with clinical and subclinical hypothyroidism in the Intermunicipal Health Consortium of West Paraná - CISOP

Perfil epidemiológico de la población pediátrica con hipotireoidismo clínico y subclínico en el Consorcio Intermunicipal de Salud del Oeste del Paraná - CISOP

Recebido: 07/06/2023 | Revisado: 21/06/2023 | Aceitado: 22/06/2023 | Publicado: 27/06/2023

Giulia Maria Geron Favarim

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4379-3118>

Centro Universitário Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: geronger22@gmail.com

Elaine Werncke

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0457-7291>

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Brasil

E-mail: elainewerncke@gmail.com

Vitória Marques Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2522-6653>

Centro Universitário Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: vitoriamarquesmoreira@hotmail.com

Victória Beatrice Diniz Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3788-6921>

Centro Universitário Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: victoria.beatrice@hotmail.com

Marise Vilas Boas Pescador

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3718-1063>

Centro Universitário Assis Gurgacz, Brasil

E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

Resumo

A glândula tireoide é de suma importância para o desenvolvimento humano, devido à importante ação dos seus hormônios para o organismo humano. Em vista disso, as alterações tireoidianas afetam em demasia os seres humanos, principalmente as crianças e adolescentes, visto que é um período em que o organismo está em constante crescimento e desenvolvimento, assim sendo, deficiências na produção e/ou ação dos hormônios tireoidianos, acarretam diversos problemas, em especial nesse período. Por isso, essa pesquisa teve como objetivo avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes pediátricos entre 0 a 12 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo clínico e subclínico em tratamento em um serviço de endocrinologia pediátrica no Oeste do Paraná. Foram avaliadas 85 crianças, sendo o sexo feminino o mais acometido na amostra, o hipotireoidismo clínico adquirido foi o diagnóstico mais frequente, em sua grande parte devido a tireoidite de hashimoto. Além disso, a totalidade dos casos eram classificados como hipotireoidismo primário. Sendo alterações no resultado do TSH nos exames de rotina a principal queixa que motivou o encaminhamento para o serviço especializado. Também, pôde -se inferir que o exame físico no momento do diagnóstico foi bastante inespecífico, sendo em sua maioria sem alterações características da doença. Foi encontrado a Síndrome de Down como o quadro pré-existente mais associado ao diagnóstico de hipotireoidismo. Por fim, constatou-se que a maioria dos indivíduos estudados estavam em uso de levotiroxina como forma de tratamento do quadro diagnosticado.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Hormônios tireoidianos; TSH.

Abstract

The thyroid gland is of paramount importance for human development, due to the important action of its hormones for the human body. In view of this, thyroid alterations affect human beings too much, especially children and adolescents, since it is a period in which the organism is in constant growth and development, therefore, deficiencies in the production and/or action of thyroid hormones, lead to several problems, especially in this period. Therefore, this research aimed to evaluate the epidemiological profile of pediatric patients between 0 and 12 years old, diagnosed with clinical and subclinical hypothyroidism undergoing treatment at a pediatric endocrinology service in western Paraná. Eighty-five children were evaluated, with females being the most affected in the sample. Acquired clinical hypothyroidism was the most frequent diagnosis, largely due to Hashimoto's thyroiditis. Furthermore, all cases were

classified as primary hypothyroidism. Changes in TSH results in routine exams were the main complaint that led to referral to the specialized service. Also, it could be inferred that the physical examination at the time of diagnosis was quite nonspecific, and mostly without characteristic changes of the disease. Down syndrome was found to be the pre-existing condition most associated with the diagnosis of hypothyroidism. Finally, it was found that most of the individuals studied were using levothyroxine as a form of treatment for the diagnosed condition.

Keywords: Hypothyroidism; Thyroid hormones; TSH.

Resumen

La glándula tiroidea es de suma importancia para el desarrollo humano, debido a la importante acción de sus hormonas para el cuerpo humano. Ante esto, las alteraciones tiroideas afectan demasiado al ser humano, especialmente a los niños y adolescentes, ya que es un período en el que el organismo está en constante crecimiento y desarrollo, por lo tanto, deficiencias en la producción y/o acción de las hormonas tiroideas, conducen a varios problemas, especialmente en este período. Por lo tanto, esta investigación tuvo como objetivo evaluar el perfil epidemiológico de pacientes pediátricos entre 0 y 12 años, diagnosticados con hipotiroidismo clínico y subclínico en tratamiento en un servicio de endocrinología pediátrica en el oeste de Paraná. Se evaluaron 85 niños, siendo el sexo femenino el más afectado de la muestra, siendo el diagnóstico más frecuente el hipotiroidismo clínico adquirido, en gran parte debido a la tiroiditis de Hashimoto. Además, todos los casos fueron clasificados como hipotiroidismo primario. Los cambios en los resultados de TSH en los exámenes de rutina fueron la principal queja que motivó la derivación al servicio especializado. Asimismo, se podría inferir que el examen físico al momento del diagnóstico fue bastante inespecífico, y en su mayoría sin cambios característicos de la enfermedad. Se encontró que el síndrome de Down era la condición preexistente más asociada con el diagnóstico de hipotiroidismo. Finalmente, se encontró que la mayoría de los individuos estudiados usaban levotiroxina como una forma de tratamiento para la condición diagnosticada.

Palabras clave: Hipotiroidismo; Hormonas tiroideas; TSH.

1. Introdução

O hipotireoidismo é uma patologia endocrinológica na qual ocorre alentecimento generalizado dos processos metabólicos resultantes da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos (Vilar, 2016), os quais, regulam a função de diversos órgãos. No hipotireoidismo primário, os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) estão diminuídos ou normais e o hormônio tireoestimulante (TSH) estará em valores elevados. Como são hormônios de suma relevância para o desenvolvimento e crescimento nos seres humanos, quando deficientes, em especial durante a infância, podem causar danos irreversíveis. Frente a essa desordem tireoidiana, torna-se imprescindível a realização de diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento de modo rigoroso visando diminuir as chances de complicações, como a distúrbios no desenvolvimento e crescimento. Como também, analisar os casos de hipotireoidismo subclínico, além dos casos de hipotireoidismo franco. Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) o quadro sintomatológico, pode ser classificado como hipotireoidismo clínico quando a quantidade de hormônios tireoidianos circulante é insuficiente para manter a homeostase no organismo, e dessa maneira, não é possível estabelecer uma função adequada do mesmo (Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia, 2007). Além disso, pode ser classificado como um distúrbio primário, quando decorre de alterações na própria glândula tireoidiana, ou secundário e terciário quando é causado devido a patologias envolvendo o eixo hipófise – hipotálamo, respectivamente (hipotireoidismo central) (Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia, 2007). O hipotireoidismo subclínico, é definido como pacientes assintomáticos, com exames laboratoriais apresentando níveis séricos de T3 e T4 normais, e TSH com valores elevados. (Setian, 2007).

Mediante isso, esse artigo teve como objetivo central delinear o perfil de pacientes na faixa etária de 0 a 12 anos de idade com hipotireoidismo em acompanhamento médico no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP) com sede no município de Cascavel -PR. A partir disso, pode ser possível elaborar planos de ação buscando compreender a problemática do diagnóstico e tratamento, além de prospectar, possíveis soluções, as quais irão contribuir para reduzir o máximo possível a morbidade que envolve o hipotireoidismo.

A glândula tireoide está posicionada logo abaixo da laringe, preenchendo as regiões laterais e anterior da traqueia, estando localizada na base do pescoço (Guyton,2017). “É uma das maiores glândulas endócrinas, normalmente pesando de 15 a 20 gramas em adultos.” (Guyton,2017). A tireoide secreta hormônios, principalmente, a tiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3), as quais tem a função de elevar o metabolismo. (Campos & Elnecave, 2011).

Ademais, a tiroide também produz e secreta a calcitonina, um hormônio importante para a metabolização do cálcio. (Guyton, 2017).

A tireoide é composta por grande número de folículos fechados (de 100 a 300 micrômetros de diâmetro), que estão cheios de uma substância secretora, chamada coloide, e revestidos por células epiteliais cuboides, que secretam seus produtos para o interior dos folículos. O coloide é constituído, em sua maior parte, pela grande glicoproteína tiroglobulina, cuja molécula contém os hormônios tireoidianos. (Guyton, 2017)

Para que esses hormônios alcancem os órgãos, faz-se necessário que os mesmos sejam absorvidos pelo epitélio folicular, e assim entrem em contato com a circulação, onde esses hormônios serão transportados até os órgãos alvos. Por isso, “o fluxo sanguíneo tireoideano é cerca de cinco vezes maior que o peso da glândula.” (Guyton, 2017).

A tireoide tem o início do seu desenvolvimento, visto no embrião humano na 3ª semana de vida, sendo então, um primórdio tireoideano, tendo um espessamento epitelial e prolongamento mediano inferior do assoalho da faringe, visto no embrião. (Campos & Elnecave, 2011). No processo de embriogênese, existe uma movimentação da tireoide para a cervical, sendo assim a tireoide fica conectada com a base da língua por meio do ducto tireoglossal. (Campos & Elnecave, 2011) e (Guyton,2017).

O ducto irá se separar distalmente, sendo nessa porção, a qual irá resultar em tecido tireoideano, formando então o lobo piramidal da glândula. (Campos & Elnecave, 2011). Ainda, a glândula tireoideana será composta por dois lobos principais (o direito e o esquerdo), sendo esses ligados pelo istmo. (Campos et al, 2017, p.12). Logo, se não ocorrer um desenvolvimento apropriado da glândula, podem surgir agnesia, hemiagnesia e ectopia tireoideana ou cisto de ducto tireoglossal. (Campos & Elnecave, 2011)

A histologia da tireoide é formada por folículos ocupados por coloide, o qual é composto por proteína tiroglobulina, sendo essa fonte precursora da produção hormonal e tem função no armazenamento de T3 e T4. (Campos & Elnecave, 2011)

Além da glândula em si, existem outros componentes que são decisivos, entre eles está a importância da integridade do eixo hipotálamo-hipófise, “garantindo a sequência das atuações do hormônio liberador hipotalâmico (TRH) sobre a hipófise, produzindo hormônio tireotrófico hipofisário (TSH), o qual, por sua vez, atua na tireoide, estimulando a produção dos hormônios tireoidianos” (Setian, 2007). O TSH produzido pela hipófise é o principal fator estimulador da secreção dos hormônios tireoidianos. (Setian, 2007).

Quando existem alterações nesse eixo, podem incitar as disfunções, como hipotireoidismo terciário relacionado a alterações no hipotálamo, ainda pode suceder hipotireoidismo secundário por conta de erros na hipófise e por fim, hipotireoidismo primário, relativo à falha na própria glândula tireoideana. (Setian, 2007).

Acerca dos hormônios tireoidianos, durante a gestação, em específico, a partir da 11ª semana, a tireoide obtém a capacidade de sintetizar o T4. Na 18ª semana ocorre a maturação do eixo hipotálamo – hipófise e conseqüentemente o aumento das concentrações séricas dos hormônios TRH e TSH, sendo assim, até esse momento, o feto é dependente da transferência placentária do hormônio tireoideano materno para se desenvolver, portanto, se a mãe tiver uma disfunção tireoideana (hipotireoidismo ou hipertireoidismo), poderá ter repercussão no desenvolvimento fetal se essa disfunção não estiver sendo tratada adequadamente. (Setian, 2007). A partir do momento do nascimento, a síntese hormonal, irá ser regulada por feedback negativo, sendo dependente em especial do estímulo de TSH e em conjunto da disponibilidade de iodo.

O T4 corresponde a 93% dos hormônios metabolicamente ativos secretados pela tireoide, sendo que o T3 corresponde aos 7% restantes. (Guyton,2017). O T3 tem sua produção em grande parte devido a conversão do T4 nos tecidos periféricos por ação de enzimas desidriases e irá interagir diretamente com os receptores nucleares em suas células alvo, tendo assim ação mais potente que o T4. (Campos & Elnecave, 2011) Dessa maneira, o T3 circulante não pode ser considerado fidedigno para refletir a produção hormonal da tireoide. (Campos & Elnecave, 2011)

Os hormônios T3 e T4 estimulam a “síntese de ácido ribonucleico (RNA) e proteínas e controlam centenas de genes.” (Giantomassi, et al., 2021). Dessa maneira, compreende-se que hormônios tireoidianos são primordiais para o desenvolvimento normal, tendo em vista a desenvolvimento adequado do cérebro e para a função mental, sua relevância começa no período pré-natal e se estende até o segundo ano de vida. No entanto, os hormônios tireoidianos são de imensa relevância para todo o funcionamento do corpo. (Giantomassi, et al., 2021).

Na questão de controle de secreção, essa regulação ocorre por meio de feedback negativo, mediado pelas concentrações de T3 e T4 sobre a hipófise e o hipotálamo. (Campos & Elnecave, 2011)

Como também, é influenciada pelas quantidades de TSH circulante, que apresentam “variações pulsáteis e circadianas, caracterizadas por flutuações em intervalos de 1 a 2 horas e pico noturno que precede o sono.” (Campos & Elnecave, 2011)

No entanto, a regulação dos hormônios tireoidianos envolve também outros sistemas e outras substâncias, como exemplo: “a somatostatina e dopamina exercem papel inibitório, enquanto as vias alfa-adrenérgicas centrais participam do estímulo da secreção”. (Campos & Elnecave, 2011) Além do mais, outro fator importante para esse controle é o estado nutricional, exercido pelo eixo de estresse e leptina que geram a redução de secreção de TSH. (Campos & Elnecave, 2011)

O iodo é um elemento indispensável para que ocorra a produção de hormônios da tiroide, visto ao fato que os iodetos, os quais são ingeridos via oral e absorvidos pela via gastrointestinal, são componentes essenciais para promover a síntese dos hormônios tireoidianos. (Guyton,2017) “O iodo é um micronutriente que existe em pequenas quantidades no corpo humano, essencial para a biossíntese dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4).” (Giantomassi, et al., 2021)

Tanto que uma das diferenças de T3 e T4, se deve ao fato de T3 se ligar a 3 moléculas de iodeto e o T4 faz ligação com 4 moléculas.

A recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é considerar normal uma média de excreção urinária de 100 a 200 µg/L de iodo em uma amostra casual de urina. Admite-se que o achado de 20% das amostras com iodúria inferior a 50 µg/L indica carência crônica de iodo (Guyton,2017).

Tanto carência como o excesso de iodo são considerados problemas de saúde pública e intervém para a prevalência de bócio na população. (Campos & Elnecave, 2011) “A ingestão crônica de 500 µg de iodo por dia ou mais está associada com aumento do volume da glândula, que é um sinal precoce de disfunção da tireoide” (Campos & Elnecave, 2011). O efeito Wolff- Chaikoff, é decorrente do excesso de iodo no organismo, que culmina para inibição provisória da produção dos hormônios tireoidianos. (Campos & Elnecave, 2011).

“O hipotireoidismo é o distúrbio mais comum da tiroide na infância.” (Campos & Elnecave, 2011). Consiste em um diagnóstico de suma importância, comprovação disso, é o fato de ser uma doença que tem a triagem neonatal feita pelo teste do pezinho, mas, só é possível confirmar hipotireoidismo congênito pelas dosagens séricas de T4 E TSH. (Setian, 2007) “No período neonatal, ou seja, de 1 a 4 semanas, níveis séricos de T4 < 6,5 µg / dL e de TSH > 10 mU/L sugerem hipotireoidismo congênito.” (Setian, 2007).

O diagnóstico de hipotireoidismo primário é feito com auxílio de exames laboratoriais (TSH com método de sensibilidade funcional 0,01 mIU/ml e T4). (Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia, 2007). Níveis de TSH

aumentado em conjunto com T4 diminuído, indica diagnóstico de hipotireoidismo primário. (Campos & Elnecave, 2011) “Ainda, baixo nível de T4 com TSH em nível sérico baixo, normal ou levemente elevado caracteriza hipotireoidismo central, que pode ser hipofisário (secundário) ou hipotalâmico (terciário)” (Campos & Elnecave, 2011), nesse caso são necessários outros exames para determinar a integridade do eixo hipotálamo – hipófise.

Exame de imagem, como ultrassom na glândula tireoide apresentam um resultado satisfatório, tendo como principal indicação quando no exame físico for identificado nodulação. (Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia, 2007)

Apesar de terem vários padrões para o diagnóstico de hipotireoidismo, o que é preconizado pelo Tratado de Pediatria é que “A elevação somente do TSH já é indicativa de hipotireoidismo primário, uma vez que os valores de T4 podem estar inicialmente normais, na fase denominada hipotireoidismo compensado.” (Sociedade brasileira de Pediatria, 2017, p.703). Demonstrando que o principal para triagem e diagnóstico dessa doença está firmado no valor de TSH sérico.

“A deficiência na produção ou na atuação dos hormônios tireoidianos (HT) leva ao quadro de hipotireoidismo, que é uma das doenças hormonais mais frequentes em pediatria. (Santos, et al., 2021)”. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017). Sendo assim, hipotireoidismo constitui uma disfunção, na qual existe a produção insuficiente dos hormônios produzidos pela glândula tireoide, podendo então acarretar a menor atividade dessas substâncias no organismo. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017).

O hipotireoidismo é classificado em hipotireoidismo primário (HP) quando a lesão está vinculada a glândula tireoide ou em hipotireoidismo central quando o defeito está no eixo hipotálamo-hipofisário. (Giantomassi, 2021).

A etiologia do hipotireoidismo é bastante vasta, sendo assim pode ser causada por intercorrência intraútero, como também por alterações adquiridas como as imunológicas. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017). Acerca das origens do hipotireoidismo primário, pode se relacionar com: deficiência de iodo, tireoidite auto – imune, principalmente a doença de Hashimoto, radiação e tireoidectomia total ou parcial e drogas que influem na síntese ou liberação do T3 e T4. (Almeida & Carvalho, 2022).

A respeito do quadro clínico, esse é diversificado e mutável, sendo esse um dos motivos da dificuldade para o diagnóstico. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017) A sintomatologia e a gravidade estão estreitamente relacionadas com a idade de diagnóstico. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017) De modo que, no período neonatal pode variar de assintomático até sintomático com “pele fria e seca, sonolência, cianose, macroglossia, fontanelas amplas, hérnia umbilical entre outros.” (Sociedade brasileira de pediatria). Nos lactantes os sinais e sintomas característicos são “atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, diminuição do ritmo de crescimento, palidez decorrente de anemia, persistência de fontanela posterior.” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017).

Conforme o crescimento infantil, a determinação do quadro é mediada pela concentração de hormônios circulantes, sendo assim, alguns sintomas são “diminuição da velocidade de crescimento, hipoatividade, lentidão, bradicardia, constipação intestinal, mixedema (principalmente em pálpebras, dorso dos pés, mãos e região pré-tibial).” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

De maneira mais abrangente, o quadro clínico principalmente se apresenta com “formação de bócio, fadiga, sonolência, aumento de peso (decorrente da diminuição metabólica) e mixedema” (SOUZA, 2020, p. 4). A cerca da questão de diagnóstico, principalmente, laboratorial “na dosagem sérica os níveis de TSH estão aumentados, T4 livre e TRH diminuídos.” (Souza, et al., 2020).

O hipotireoidismo congênito é visto como a causa mais comum de retardo mental susceptível de prevenção. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017; Benevides, et al., 2006). Definido como a insuficiência de hormônios tireoidianos, “fundamentais na organogênese do sistema nervoso central até os dois anos de vida, quando estimulam o crescimento dos dendritos e axônios.” (Benevides, et al., 2006). Ocorre numa frequência de 1 caso para cada 3.000 a 4.000 recém-nascidos

(Sociedade brasileira de pediatria, 2017), tendo como população preferencial os portadores de síndrome de Down, com uma incidência de 1 caso para cada 150 portadores da síndrome. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017).

Sobre a etiologia “tem como principal causa as disgenesias tireoidianas (85%), divididas em atireose (35 a 40%), ectopia (35 a 40%) e hipoplasia (10%).” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017). As disormonogêneses, que significam falhas na síntese de hormônios tireoidianos, representam 10 a 20 % dos casos de hipotireoidismo congênito primário” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

Devido ao imenso impacto dessa doença no desenvolvimento, “Em 2001, foi estabelecido o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) pelo Ministério da Saúde” (Benevides, et al., 2006), sendo assim, “todo recém-nascido deve realizar de maneira gratuita o teste do pezinho para triagem de hipotireoidismo congênito, e os casos que apresentarem o resultado positivo, já são encaminhados para o acompanhamento ambulatorial” (Benevides, et al., 2006). Esse exame de triagem é fundamental, em virtude da maioria dos portadores de hipotireoidismo congênito não nascerem com a sinais e sintomas, apresentado esses “apenas por volta dos três meses de idade, quando os danos neurológicos já podem ter se estabelecido.” (Benevides, et al., 2006).

Acerca do tratamento recomentado, um dos pilares que se deve levar em consideração é a idade. “A idade ideal para início do tratamento deve ser, no máximo, até 14 dias de vida. Pacientes com resultado de TSH \geq 9 mg/mL nos exames sorológicos para confirmação diagnóstica devem iniciar tratamento.” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

Hipotireoidismo adquirido tem seu diagnóstico mais complicado, devido ao fato de poder surgir em qualquer idade, além do mais, inicia de maneira insidiosa e silenciosa, ademais, possui etiologias diversas. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

Dentre elas estão:

“presença de anticorpos anti-tireoidianos causando tireoidite autoimune (tireoidite de Hashimoto); exposição a substâncias bociogênicas, presentes em certas espécies de verduras e raízes (p.ex., mandioca brava); medicamentos contendo lítio ou drogas antitireoidianas; pós-tireoidectomia ou radioiodoterapia da tireoide; regiões geográficas carentes de iodo, causando bócio endêmico.” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

Ademais, pode estar relacionada a síndromes como “diabete melito tipo 1, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Noonan, cistinose e insuficiência renal crônica”. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017). Sendo então necessário avaliação regular da glândula tireoide através dos exames laboratoriais nesses pacientes. (Setian, 2007)

Dentre as inúmeras causas, a principal é a tireoidite de Hashimoto, a qual consiste na inflamação do tecido tireoidiano, proporcionado pelos anticorpos antitireodianos, entres eles os anticorpos antitireoglobulina e antitireoperoxidade.” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

A tireoidite de Hashimoto, apresenta um quadro clínico bastante variado, no qual “os pacientes podem permanecer assintomáticos por um período de tempo considerável (hipotireoidismo subclínico), podendo ser o primeiro sinal da patologia, o aparecimento do bócio.” (Setian, 2007; Sociedade brasileira de pediatria, 2017)

Conforme ocorre a diminuição dos hormônios T3 e T4 nessas crianças, elas podem apresentar “baixa estatura, ou velocidade de crescimento progressivamente diminuída, idade óssea atrasada, pele seca e outros aspectos do hipotireoidismo, mesmo sem bócio.” (Setian, 2007). O diagnóstico da tireoidite de hashimoto consiste na alteração laboratorial apontando a elevação de TSH em conjunto com a “a presença de auto anticorpos contra proteínas envolvidas na regulação do metabolismo tireóide” (Oliveira, et al., 2019).

Hipotireoidismo subclínico é estipulado de “maneira bioquímica, sendo caracterizado pela presença de níveis séricos aumentados de TSH (hormônio estimulador da tireoide), frente a níveis séricos normais de T3 e T4.” (Souza, et al., 2020) No

entanto, mesmo sendo conceituado como hipotireoidismo leve, devido a ser apenas uma alteração laboratorial, sem sintomatologia associada, pode progredir para o hipotireoidismo clínico ou mesmo estar mais propício a outras disfunções.” (Setian, 2007). Esse tipo de hipotireoidismo “parece ser o primeiro sinal de disfunção da tireoide”. (Oliveira, et al., 2019).

Além disso, apesar de não ter sintomatologia própria, apresentou inter-relação com “eventos cardiovasculares, mortalidade, dislipidemia, depressão e déficit cognitivo.” (Oliveira, et al., 2019). “O ponto de corte para níveis normais de TSH tem sido aceito como 4 a 5 mU/L, sendo convencionalmente utilizado para diagnosticar concentrações elevadas de TSH”. (Setian, 2007). A tireoidite de Hashimoto é considerada a principal agente para eclosão dessa desordem.

2. Metodologia

Esse artigo se caracterizou por ser uma pesquisa descritiva, quantitativa, com coleta de dados dos prontuários dos pacientes com hipotireoidismo clínico e subclínico que estavam em acompanhamento e tratamento no ambulatório de endocrinologia pediátrica do CISOP, no município de Cascavel-PR. O estudo em questão foi submetido ao comitê de ética com seres humanos do centro FAG e aprovado pelo CEAAE, número 59243322.0.0000.5219. Para fundar o embasamento quantitativo da pesquisa, foi-se respaldado nos princípios de Pereira et al (2018), “faz-se a coleta de dados quantitativo ou numéricos por meio do uso e medições de grandezas e obtém-se por meio de metrologia, números com suas respectivas unidades.” (Pereira et al., 2018)

Dessa maneira, esse artifício produzem

[...]conjuntos ou massas de dados que podem ser analisados por meio de técnicas matemáticas como é o caso das porcentagens, estatísticas e probabilidades, métodos numéricos, métodos analíticos e geração de equações e/ou fórmulas matemáticas aplicáveis a algum processo. (Pereira et al., 2018)

Além do mais, para a utilização de prontuário, amparou-se em Severino (2018), no conceito de se tratar de uma pesquisa documental, “tem-se como fonte documentos no sentido amplo, ou seja, não só de documentos impressos, mas sobretudo de outros tipos de documentos, tais como jornais, fotos, filmes, gravações, documentos legais” (Severino, 2018), visto que os prontuários são documentos legais dos pacientes.

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, com faixa etária entre 0 a 12 anos de idade completos, nascidos a termo (de 37 semanas gestacionais a 41 semanas e 6 dias), além, de já terem o diagnóstico de hipotireoidismo clínico ou subclínico confirmado através do ambulatório de endocrinologia pediátrica do CISOP-PR no período de 01 de janeiro de 2017 até 31 de janeiro de 2022. Foram excluídos da pesquisa indivíduos maiores de 12 anos, crianças de qualquer idade que tenham nascidos antes de 37 semanas de gestação completas ou após 42 semanas, assim como aqueles que não tinham diagnóstico de hipotireoidismo clínico ou subclínico, ou que o diagnóstico não tenha sido confirmado dentro período de janeiro de 2017 até janeiro de 2022. As informações retiradas do documento médico foram: sexo, data de nascimento, idade atual, idade do início do acompanhamento ambulatorial e do diagnóstico, queixa principal na primeira consulta, diagnóstico etiológico do quadro de hipotireoidismo, se o hipotireoidismo foi classificado como clínico ou subclínico, se existia alguma outra patologia relacionada com o hipotireoidismo, se estava em tratamento farmacológico, caso afirmativo, qual o fármaco e dose do mesmo em uso. Ainda no prontuário, mediante a presença de anotações sobre o exame físico, foram coletados dados como peso, estatura, volume da glândula tireoide (normal, aumentado ou diminuído), existência ou não de bócio, presença ou não de edema e de face mixedematosa, ou qualquer outra alteração relevante.

As informações e dados foram tabulados em planilha em tabelas do Microsoft Excel³⁶⁵, sendo os dados absolutos descritos em porcentagem.

3. Resultados e Discussão

A cerca da avaliação da população estudada referente ao sexo, foram incluídos no estudo 85 pacientes que preencheram os critérios de inclusão com alguma forma de hipotireoidismo, a idade média foi de 8,5 anos, sendo 51,8% dos participantes do sexo feminino e 48,2% do sexo masculino. Essa maior frequência no sexo feminino está de acordo com a epidemiologia global, e sendo reiterada por “A incidência da TH é maior em meninas (4 a 8:1).”, (Vilar, 2016).

Quadro 1 – Idade atual dos participantes e idade ao diagnóstico.

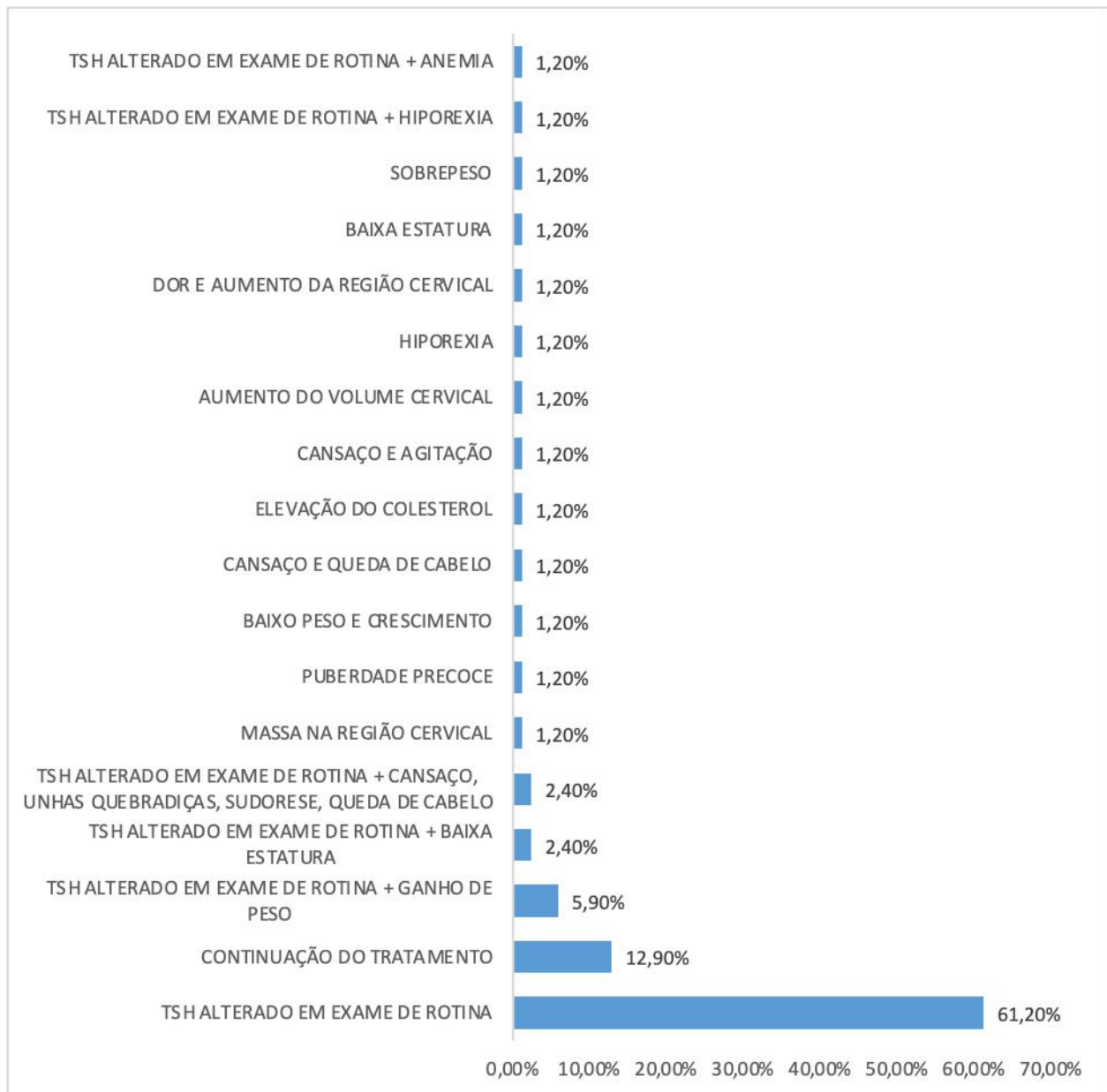
IDADE ATUAL	PORCENTAGEM	IDADE DIAGNÓSTICO	AO	PORCENTAGEM
6 MESES	1,2%	< 30 DIAS		6%
2 ANOS	1,2%	2 MESES		2,4%
3 ANOS	3,5%	1 ANO		7,1%
4 ANOS	3,5%	2 ANOS		8,2%
5 ANOS	4,7%	3 ANOS		10,6%
6 ANOS	8,2%	4 ANOS		10,6%
7 ANOS	12,9%	5 ANOS		10,6%
8 ANOS	10,6%	6 ANOS		11,8%
9 ANOS	10,6%	7 ANOS		14,1%
10 ANOS	14,1%	8 ANOS		2,4%
11 ANOS	11,8%	9 ANOS		9,4%
12 ANOS	17,6%	10 ANOS		5,9%
		11 ANOS		1,2%
		12 ANOS		0%

Fonte: Dados da pesquisa

Com os dados referentes a idade atual e de diagnóstico computados e apresentados na tabela 1, observou-se que as idades atualmente em tratamento mais prevalente foram 12 anos (17,6%), 10 anos (14,1%), 7 anos (12,9%) e 11 anos (11,8%). Em contrapartida, o diagnóstico do hipotireoidismo foi realizado principalmente aos 7 anos (14,1%), 6 anos (11,8%), 5 anos (10,6%), 4 anos (10,6%) e aos 3 anos (10,6%). Apesar da maioria das crianças terem a idade atual de 12 anos, nenhum diagnóstico foi realizado com essa idade. Em contrapartida, A idade de 7 anos teve uma alta prevalência tanto na idade atual dos participantes como na idade de diagnóstico.

Referente a queixa principal que motivou o encaminhamento para o serviço de endocrinologia pediátrica do CISOP para investigação e confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo, foi possível aferir por meio dos dados apurados que o principal propósito foi alteração do TSH em exames de rotina, representando 61,2% dos casos, ou seja, eram crianças que estavam em acompanhamento pediátrico de rotina, sem queixas específicas e que apresentaram alguma alteração no TSH nos exames laboratoriais periódicos. Outra razão prevalente foi dar continuidade ao tratamento com diagnóstico já realizado em outro serviço, retratando 12,9%, nesses casos os pacientes já tinham o diagnóstico realizado por um endocrinologista e já estavam em tratamento. O Gráfico 1 demonstra outras causas que motivaram o encaminhamento na amostra estudada.

Gráfico 1 – Principais causas para encaminhamento para consulta especializada com suspeita de hipotireoidismo.



Fonte: Dados da pesquisa.

Com o auxílio do Gráfico 1 observa-se que a TSH alterado em exames de rotina, além de ser a principal queixa, também estava presente em outras queixas, como nos casos de TSH alterado em exame de rotina + ganho de peso (5,9%) , TSH alterado em exame de rotina + baixa estatura (2,4%), TSH alterado em exame de rotina + hiporexia (1,2%), TSH alterado em exame de rotina + cansaço, unhas quebradiças, sudorese, queda de cabelo (2,4%), TSH alterado em exame de rotina + anemia (1,2%), demonstrando que os pediatras clínicos a partir de algum sintoma relacionado ao hipotireoidismo já iniciaram a investigação dessa patologia para um encaminhamento mais preciso.

Outros sintomas como hiporexia, elevação do colesterol, sobrepeso, massa na região cervical, puberdade precoce, baixo peso e crescimento, cansaço e queda de cabelo, cansaço e agitação, aumento do volume cervical, dor e aumento da região cervical somados representaram 14,4% de toda amostra. A continuação de tratamento representou um total 12,90% dos motivos para procurar o serviço.

Sobre a causa que motivou o encaminhamento dessas crianças estudadas ao serviço de endocrinologia pediátrica do CISOP, ressaltando que a principal delas foi alteração no exame de rotina (61,2%), fato que corrobora que a maioria dos pacientes era assintomática no momento do diagnóstico, sendo essas descobertas validadas pelo fato que 32% dos participantes do estudo foram diagnosticados com hipotireoidismo subclínico.

Entretanto, plausível salientar que muitas queixas referidas coincidiram com as referências literais pré-existentes como: ganho de peso, baixa estatura, hiporexia, cansaço, unhas quebradiças, sudorese, queda de cabelo, anemia, sobrepeso, massa na região cervical, puberdade precoce, baixo peso e crescimento, cansaço e queda de cabelo, cansaço e agitação, aumento do volume cervical, dor e aumento da região. Sintomas esses que são conhecidamente citados como principais manifestações clínicas de hipotireoidismo pelo livro *Endocrinologia Clínica* “são as principais expressões do hipotireoidismo são astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, voz arrastada, hiporreflexia profunda, edema facial, anemia e bradicardia.” (Vilar,2016). Entretanto, deve se levar em consideração que a sintomatologia “resultante da deficiência de hormônios tireoidianos dependerá do grau e do tempo de duração desta deficiência”. (Santos et al., 2021).

Sendo isso reiterado pelo Tratado de Pediatria, que primeiramente reforça que: “o quadro clínico do paciente é totalmente proporcional a idade de diagnóstico, podendo então a sintomatologia variar, como em pacientes neonatos com a inexistência de sintomas clássicos, ou tendo icterícia, pele fria, macroglossia.” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017). Ainda, em lactentes as queixas podem ser: “diminuição do ritmo de crescimento, anemia, bradicardia, mixedema. (Sociedade brasileira de pediatria, 2017) A respeito da hipercolesterolemia, que foi relatada em 1,2% dos pacientes no presente estudo, foi citado por Vilar que: “alteração lipídica mais característica do hipotireoidismo é a elevação do LDL-colesterol”. (Vilar, 2016).

Mediante ao mixedema que, é uma “progressão em situações de mínima função do hormônio da tireoide, em que a face se denota edemaciada e com flacidez sob os olhos”. (Guyton,2017), a pesquisa comprova que nos pacientes em atendimento no CISOP, essa manifestação foi menos frequente, ocorrendo em apenas 2,36%.

O hipotireoidismo pode ser classificado de inúmeras formas. Tangenciando esse assunto uma das divisões consiste a anatomia da lesão, sendo então o hipotireoidismo primário (HP) quando a lesão está vinculado a glândula tireoide ou em hipotireoidismo central quando o defeito está no eixo hipotálamo-hipofisário (Giantomassi,et al., 2021). O resultado dessa pesquisa demonstrou que 100% dos pacientes eram portadores de hipotireoidismo primário, denotando uma disfunção na glândula tireoide com o eixo hipotálamo-hipofisário está intacto.

Acerca da classificação concernente aos sintomas o hipotireoidismo pode ser classificado em clínico ou franco e hipotireoidismo subclínico. Sendo considerado hipotireoidismo clínico quando a quantidade de hormônios tireoidianos circulante é insuficiente para manter a homeostase no organismo, e dessa maneira, não é possível estabelecer uma função adequada do mesmo (Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia,2007). O hipotireoidismo subclínico, é definido como pacientes assintomáticos, com exames laboratoriais apresentando níveis séricos de T3 e T4 normais, e TSH com valores elevados. (Setian, 2007). Dentro dos dados coletados foi possível estabelecer que 71,76% apresentavam hipotireoidismo clínico e 28,24% hipotireoidismo subclínico, fato que atesta que a maioria dos pacientes apresentavam níveis de TSH aumentado e níveis de T4L baixos.

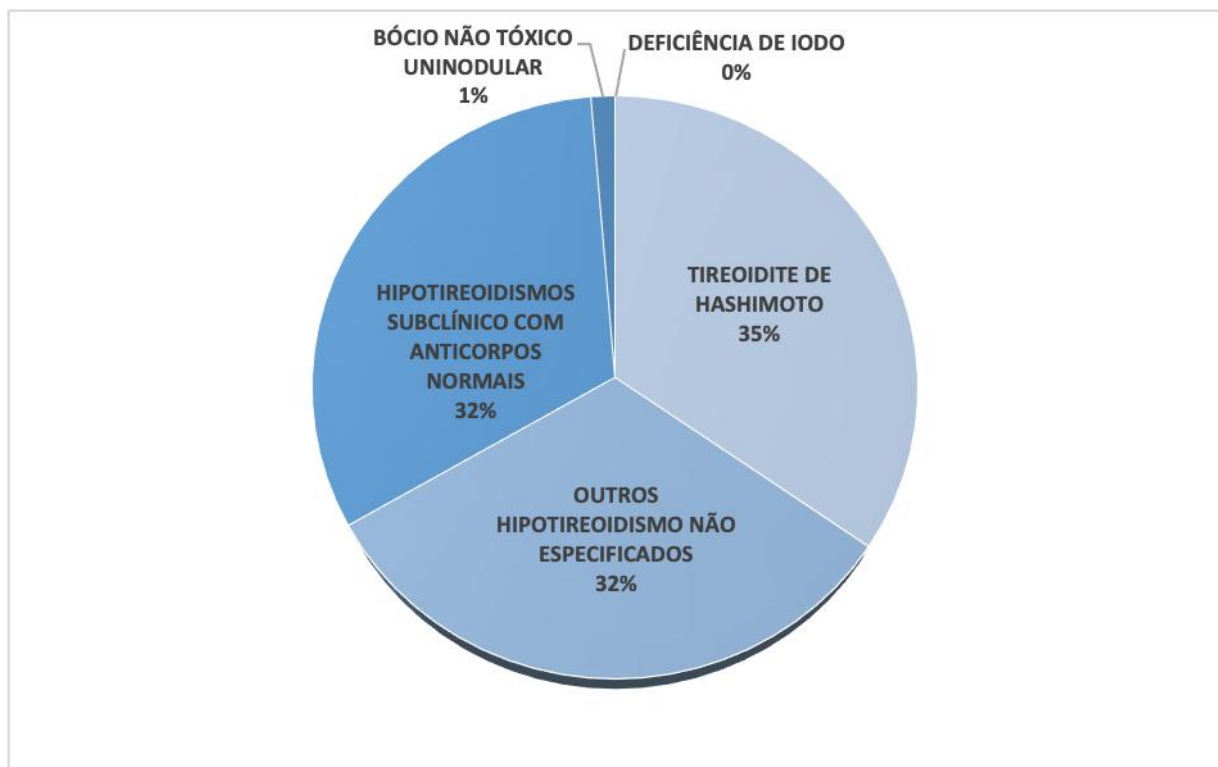
A etiologia do hipotireoidismo é vasta, incluindo tireoidite de hashimoto, hipotireoidismo subclínico com anticorpos normais, bócio não tóxico não uninodular, deficiência de iodo, medicamentoso, pós- tireoidectomia ou radioterapia da tireoide e outros hipotireoidismos não especificados. Na população estudada demonstrou-se que 10,59% possuíam hipotireoidismo de origem congênita e 98,41% eram adquiridos.

Segundo a literatura as causas que culminam para a diminuição do tecido funcionante da glândula tireoide “tireoidite de Hashimoto é responsável por 90% dos casos, seguida pela tireoidite pós-parto, subaguda, tratamento da doença de Graves, doença infiltrativa, ectopia, agnesia e hipoplasia tireoidiana.” (Abreu, et al., 2016). Além do mais, o hipotireoidismo pode

ocorrer em decorrência de disfunções bioquímicas, como é “grave deficiência de iodo e drogas anti-tireoidianas (lítio, iodo, amiodarona).” (Abreu, et al., 2016). Ainda a cerca da tireoidite crônica autoimune de Hashimoto, na qual, existe a degradação das células tireoidianas mediada por anticorpos, as mesmas fisiopatologias podem desencadear apresentações diferentes: bócio ou atrófica. (Dias, et al., 2022). Essas formar se “diferem na extensão da infiltração linfocítica, fibrose e hiperplasia das células foliculares da tireoide.” (Dias, et al., 2022).

Entre os pacientes com hipotireoidismo adquirido (98,41%), foram encontradas diversas causas para a ocorrência dessa patologia, corroborando com o descrito em Vilar (Vilar, 2016) a tireoidite de Hashimoto (TH) foi a etiologia mais frequente (35% dos casos), o Gráfico 2 demonstra as causas mais frequentes na população estudada.

Gráfico 2 – Etiologia do hipotireoidismo adquirido na população estudada.



Fonte: Dados da pesquisa.

Porém, os dados levantados constataram que o hipotireoidismo subclínico de etiologia não especificada foi é uma etiologia bastante prevalente, juntamente com outras causas não especificadas.

Demonstrando que mesmo sendo o fator autoimune ser a primordial etiologia, não se pode negligenciar as demais causas.

A deficiência de iodo, que na questão epidemiológica, é apontada por Dias et al como “causa mais comum de hipotireoidismo (e bócio) em todo mundo” (Dias, et al., 2022), não é comprovada nesse estudo, visto que na amostra em questão, não se teve nenhum caso de hipotireoidismo em devido deficiência de iodo.

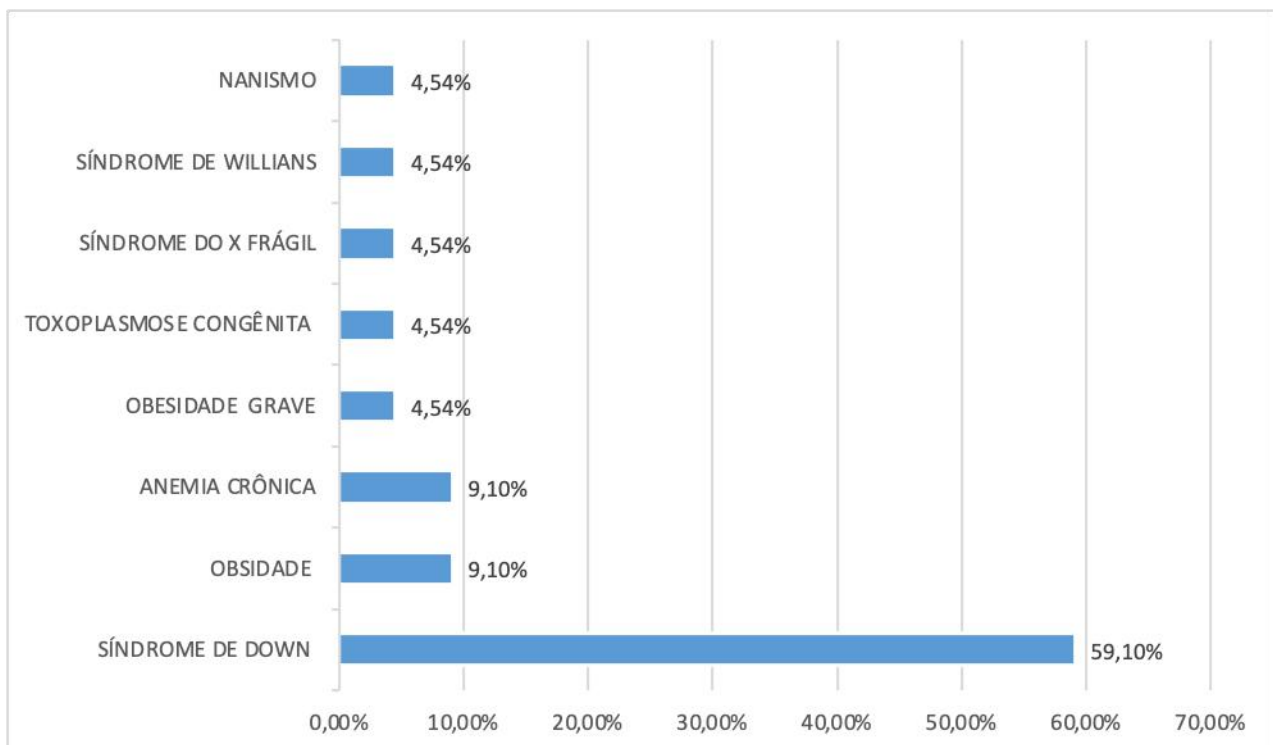
O exame físico, é um instrumento muito importante para a propedêutica. No entanto, no momento do diagnóstico poucos pacientes apresentavam sinais sugestivos de hipotireoidismo ao exame físico, sendo encontrado apenas 4,7% de crianças com presença de bócio e 2,36% apresentavam edema intersticial em face (blefarite, mixedema facial).

Diante do exame específico da tireoide, a glândula se estava palpável, mesmo que sem aumento de volume, em 92,94%. O volume da tireoide se comprovou normal em 94,12% dos pacientes, aumentado em 3,53% deles e diminuído em 2,35% dos casos.

Algumas patologias e síndromes podem ter maior relação de desenvolvimento de hipotireoidismo, sendo que esses indivíduos devem ser triados periodicamente para diagnóstico precoce de hipotireoidismo, como portadores de diabetes mellitus tipo 1, doença de Addison, doença celíaca, vitiligo, anemia perniciosa, síndrome de Down, síndrome de Turner, entre outras.

Nos pacientes estudados, 74,1% não possuíam patologias associadas e 25,9% apresentaram alguma doença ou síndrome associada ao hipotireoidismo, sendo a síndrome de Down a mais frequente em 59,1% dos casos. O gráfico 3 demonstra todas as patologias encontradas associadas ao hipotireoidismo na amostra desse estudo. Além da síndrome de Down, também foram encontrados casos de anemia crônica, obesidade, nanismo, toxoplasmose congênita, síndromes de Willians e do X frágil.

Gráfico 3 – patologias e/ou síndromes associadas ao hipotireoidismo no grupo estudado.



Fonte: Dados da pesquisa.

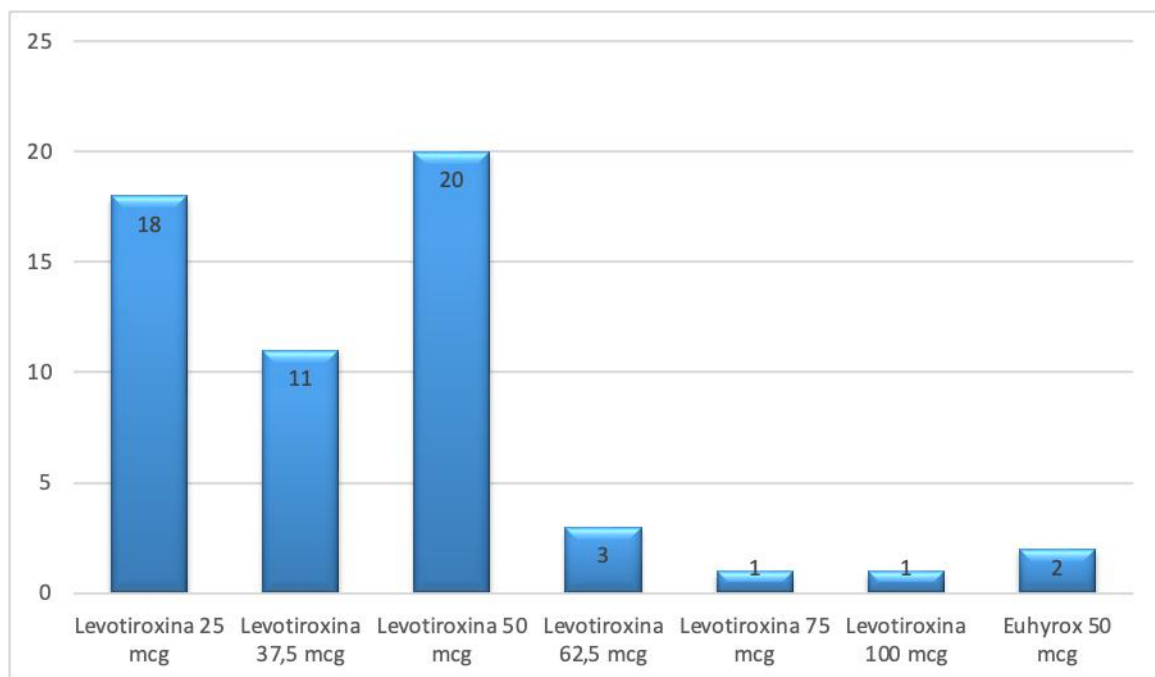
A cerca das patologias associadas nessa população, foi inegável a comprovação da associação da síndrome de Down com o hipotireoidismo, visto que dos 25,9% dos participantes que apresentavam alguma doença ou síndrome associada ao hipotireoidismo, 59,1% desses eram portadores da síndrome de Down. Essa íntima associação pode estar associada ao fato de “portadores de síndrome de Down tem uma variedade de incapacidades do sistema imune, o que suscita em infecções recorrentes e doenças autoimunes”. (Nisihara,2006). Entretanto, “pela sintomatologia do hipotireoidismo e da síndrome de Down deterem algumas similaridades, especialmente se o início for gradual, pode dificultar o diagnóstico” (Nisihara,2006)), por isso “o exame de TSH deve ser protocolo em todos os serviços que atendem os portadores de síndrome de Down”. (Nisihara, 2006) visando triagem para diagnóstico e tratamento precoce dos portadores dessa síndrome, tanto em vista que “a

escassez do hormônio tireoidiano origina detrimento no crescimento e desenvolvimento mental e físico dos seus portadores” (Nisihara,2006).

Apesar de, não ter sido relacionado aos pacientes da amostra, a relação entre diabetes mellitus e doença da tireoide é bastante comum durante a vida, “o hipotireoidismo primário está presente em 12% a 24% das mulheres e em 6% dos homens com diabetes mellitus tipo 1 A.” (Rahin,2021). Apesar de ser uma combinação que aparece tardiamente, é válida a observação na infância e juventude para evitar essa complicação ou que apareça de maneira que seja facilmente controlada.

Sobre tratamento, dentro da amostra estuda foi verificado que 65,88% dos pacientes estavam em uso de medicação e 34,12% não necessitavam de medicação, fazendo acompanhamento periódico das alterações hormonais. Entre os pacientes inseridos no grupo em tratamento medicamentoso, a medicação utilizada para reposição hormonal foi a Levotiroxina com doses que variaram de 25 a 100 mcg, o gráfico 4 demonstra as doses mais frequentes utilizadas, sendo a Levotiroxina de 50 mcg a mais frequente (20 pacientes), seguida pela dose de 25 mcg (18 pacientes).

Gráfico 4 – Doses de levotiroxina utilizadas no grupo estudado.



Fonte: Dados da pesquisa.

Ainda sobre o tratamento medicamentoso, é consenso na literatura que a Levotiroxina é o fármaco de escolha citado em várias referências “para tratar o hipotireoidismo deve se usar a levotiroxina” (Sociedade brasileira de pediatria, 2017) e “paciente deve utilizar levotiroxina, sendo a dose média utilizada uma média de 1,0 a 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, porém, esse valor pode variar devido a etiologia da doença” (Sociedade brasileira de endocrinologia e metabolismo,2007). Ainda dentro desse assunto, “o tratamento normalmente é contínuo durante toda a vida, exceto em casos de hipotireoidismo transitório, sendo de utilizado via oral, em especial em jejum, a alimentação pode diminuir em até 40% sua absorção.” (Valente & Valente, 2009), sua administração é feita uma vez ao dia de maneira satisfatória, devido ao fato de ter “80% da dose é absorvida no intestino proximal e além que, tem uma meia vida de 7 dias.” (Valente & Valente, 2009) “paciente deve utilizar levotiroxina, sendo a dose média utilizada 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal ideal, porém, esse valor pode variar devido a etiologia da doença, ou também pacientes idosos e/ou cardiopatas podem requerer doses mais baixas.” (Alves, et al.,2021).

4. Conclusão

Este trabalho teve como intuito analisar como o hipotireoidismo clínico e subclínico em crianças de 0 a 12 anos se apresentou em pacientes atendidos no serviço de endocrinologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná em Cascavel, pretendo entender melhor o perfil dos portadores de hipotireoidismo, com a intenção procurar alguns padrões para compreender melhor a questão de sexo, faixa etária, etiologia, queixa principal, classificação, patologias associadas e tratamento.

Nesse sentido, foi possível concluir que os pacientes mais afetados com o hipotireoidismo foram do sexo feminino; a mais frequente para o diagnóstico foi 7 anos de idade, seguido pela faixa de 3 a 6 anos em proporções semelhantes. A maioria dos pacientes eram assintomáticos no momento da primeira avaliação, sendo a alteração da dosagem de TSH em exames de rotina a principal motivação do encaminhamento do serviço de endocrinologia pediátrica do CISOP. Além disso, em alguns casos essa alteração laboratorial estava acompanhada por sintomas de cansaço, baixa estatura, unhas quebradas, hiporexia, anemia, sobrepeso, ganho de peso, alteração de colesterol, entre outros.

Na amostra estudada 100% dos pacientes apresentavam hipotireoidismo primário, ou seja, estava relacionado diretamente a deficiência de função da glândula tireoide, sendo o hipotireoidismo adquirido devido a tireoidite de Hashimoto o quadro mais prevalente.

Ainda foi possível observar a paucidade de alterações como edema, mixedema ou bócio ao exame físico no momento do diagnóstico. No entanto, a maioria das crianças apresentavam a tireoide palpável, apesar da ausência de bócio, concluindo-se que na maioria dos pacientes o exame físico no momento do diagnóstico ostenta poucas alterações.

Por fim, poucos indivíduos apresentavam alguma doença ou síndrome associada ao hipotireoidismo, entre os que apresentaram alguma patologia, a síndrome de Down foi a mais frequente, reforçando com isso a necessidade de realização de triagem para hipotireoidismo em portadores dessa síndrome para diagnóstico e início de tratamento precoce do hipotireoidismo.

Referências

- Abreu, L. A., Leite, L. T., Guimarães, L. F., Luiz, I. O., Ogiwara, S. T. & Souza, J. H. K. (2016). Relevância do rastreio do hipotireoidismo na prática clínica. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research- BJSCR*. 13(1), 39-45. https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/6648/1/ARTIGO_RelevanciaRastreioHipotiroidismo.pdf.
- Almeida, V. N. & Carvalho, F. K. L. (2022). Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo: uma revisão de literatura. *Contemporânea – Revista Ética e Filosofia Política*. 2(4),1-18. <https://revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/257/189>
- Alves, A. L. V., Savassi, E. A., Ferreira, M. L., Silva, N. C., & Costa, R. A. (2021). Hipotireoidismo. *Trabalho de conclusão de curso (Curso Técnico em Farmácia) - Etec Deputado Salim Sedeh*, <https://periodicos.unimesvirtual.com.br>
- Benevides, A. M., Lima, C. H. V., Rocha, C. A., Corrêa, A. R. R., El Husny, A. S., & Fernandes- Caldato, M. C. (2006). Perfil epidemiológico de portadores de hipotireoidismo congênito. *Revista Paraense de Medicina*,20(3),23-26. http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000300005.
- Campos, T. & Elneave, R. H. (2011). Avaliação da função e do volume da tireoide em crianças saudáveis. *Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia*, 9-35.
- Dias, D. S. R., Carvalho, L. L., Figueredo, S. B. C., Santos, T. C., Polonio, P. R. C., & Silva, A. L. N. (2022). Hipotireoidismo: da fisiopatologia ao tratamento. *Brazilian Journal of Development*, 8(3),20298-20305. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/45473/pdf>
- Giantomassi, E., Silva, B. T., Oliveira, S. G., & Soares, L. M. G. (2021). Hipotireoidismo relacionada a deficiência de iodo no Estado de São Paulo. *Revista Artigos. Com*, 28(7348)1-7. <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7348>
- Guyton e Hall (2017). *Fisiologia médica*; (13a ed.).
- Rahin, A. B. A., Annicchino, B. M., Silva, F. B., Zanatta, M. F. C., Silva, M. A., Coimbra, C. N., Quiñones, E. M., Maccagnan, P., & Diniz, R. E. A. S. (2021). Hipotireoidismo: uma revisão da literatura. *Revista científica das faculdades de medicina, enfermagem, odontologia, veterinária e educação física*, 3(5),1-11 <https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/1272>

Nisihara, M., Utiyama, S. R. R., Fiedler, P. T., Oliveira, N. P., Kotze, M. S., & Messias-Reason, I. (2006). Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil. *J Bras Patol Med Lab*, 42 (5), 339-343. <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/qzgB5x9yykvHxxqXyvSFDDN/?format=pdf&lang=pt>.

Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM

Santos, W. C., Vasconcelos, H. G., Rodrigues, F. O., & Adan, L. F. F. (2021). Hipotireoidismo na infância: um relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 7573-7583. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/27786/21981>.

Setian, N. S. (2007). Hipotireoidismo na criança: diagnostico e tratamento. *Jornal de pediatria*, 21 (209), 209-216. DOI: 10.2223/JPED.1716

Severino, A. J. (2018). Metodologia do trabalho científico. Ed. Cortez.

Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia (2007). *Projeto de diretrizes*.

Sociedade brasileira de pediatria (2017). *Tratado de pediatria*; 4ª edição.

Souza, D. Z. B., Riskalla, D. B., Barbosa, J. V. B., Teodoro, M. S., Santos, P. H. E., & Souza, J. H. K. (2020). Conduta acerca do hipotireoidismo subclínico. *Brazilian Journal of health review*, 3(5), 12935-12945. <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/16993/13830>.

Oliveira, V., & Maldonado, R. R. (2014). Hipotireoidismo e hipertireoidismo- uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. *Interciência e Sociedade*, 3(2), 36-44. https://www.researchgate.net/profile/Rafael-Maldonado8/publication/280490596_Hipotireoidismo_e_Hipertireoidismo.

Oliveira, Y. C. D., Duarte, I. A. C., Nunes, S. F. F., & Araújo, M. D. (2019). Consequências do tratamento tardio do hipotireoidismo na infância: experiência clínica. *GEPNEWS*, 2(2), 469-478. <https://www.seer.ufal.br/index.php/gepnews/article/view/7939/5774>

Valente, O., & Valente, F. O. F. (2009). Tratamento do hipotireoidismo baseado em evidência. *Diagn. Tratamento*, 14(1), 5-8. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-552521>.

Vilar, L. (2016). *Endocrinologia Clínica*, (6a ed.).