

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

FERNANDA DA LUZ ANASTÁCIO-PESSAN

**Desempenho em habilidades motoras, comunicativas e cognitivas
de crianças com hipotireoidismo congênito tratadas desde o
período neonatal**

BAURU
2015

FERNANDA DA LUZ ANASTÁCIO-PESSAN

**Desempenho em habilidades motoras, comunicativas e cognitivas
de crianças com hipotireoidismo congênito tratadas desde o
período neonatal**

Tese apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências no Programa de Fonoaudiologia.

Orientador: Prof^a Dr^a Dionísia Aparecida Cusin Lamônica

Versão Corrigida

BAURU
2015

An15d Anastácio-Pessan, Fernanda da Luz
Desempenho em habilidades motoras,
comunicativas e cognitivas de crianças com
hipotireoidismo congênito tratadas desde o período
neonatal / Fernanda da Luz Anastácio-Pessan. –
Bauru, 2015.
98 p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de
Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Profa. Dra. Dionísia Aparecida Cusin
Lamônica

Nota: A versão original desta tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru FOB-USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 640189
Data: 30/04/2014

DEDICATÓRIA

Dedico esse estudo...

... aos meus pais, **Fernando e Ana Maria**, meus maiores incentivadores, responsáveis por tudo o que sou como pessoa e por todas as minhas conquistas profissionais. Concluo esse trabalho porque vocês se empenharam em fazer de mim vencedora. Mas saibam que não existe graduação, mestrado, doutorado ou qualquer outro título que me ensine os valores e princípios morais e cristãos que vocês me deixaram como herança. Essa lição nunca será esquecida. Amo vocês infinito!

... ao meu esposo, **Celiomar**, meu companheiro, meu porto seguro, meu equilíbrio, meu amigo, meu amor... Você pôde vivenciar e participar ativamente de todos os meus sonhos e minhas conquistas profissionais ao longo desses muitos anos que estamos juntos. E sempre estive disposto a me ajudar para que eu os concretizasse, mesmo que para isso precisasse deixar suas vontades e desejos de lado. Obrigada pela compreensão, carinho, apoio e incentivo, pelas viagens que me acompanhou, pelos documentos que buscou, enfim por toda a sua grande participação para que eu obtivesse mais esse título. Amo você demais!

... à minha filha, **Maria Fernanda**, que, mesmo muito pequena, já me incentiva a continuar realizando meus objetivos para que um dia eu possa repassar à ela todos os valores que recebi dos meus pais. Realizei boa parte dessa etapa da minha vida com você dentro de mim e isso foi um presente de Deus. Concluo mais esse sonho profissional com você junto de mim. Amo você absurdamente!

... à minha irmã, **Anna Fúlvia**. Somos como a água e o vinho (como você diz, você é o vinho) e, por isso, sempre dá cor e alegria à minha vida. Obrigada por sempre estar presente em tudo o que vivencio me ajudar e me aturar. Amo muito, muito, muito você!

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço à **Deus** por todas as oportunidades que me deu ao longo da vida. Com certeza Ele me ampara, me capacita e me ilumina, proporcionando-me mais graças do que eu peço e mereço.

Agradeço à **Nossa Senhora das Graças**, minha protetora, que sempre esteve à minha frente me ajudando a superar as dificuldades e me livrando de todos os males.

Agradeço à minha orientadora, amiga e inspiradora, **Profª Drª Dionísia Aparecida Cusin Lamônica**, por, no decorrer desses anos de parceria, ter tornado o ensino e a aprendizagem um grande prazer. A cada orientação, a cada estágio, a cada conselho aprendi mais do que conteúdos teóricos, aprendi lições de amizade e de companheirismo. Você foi mais do que uma orientadora, foi amiga, companheira e, claro, mestre que me ensinou dia a dia com a sua competência e sabedoria, fazendo com que eu sonhe sempre mais com a carreira de docente e possa me inspirar na pessoa e professora que você é. A você, verdadeira colaboradora desta conquista, o meu reconhecimento por todo o saber e experiências compartilhados e, principalmente, por toda atenção e delicadeza que sempre me dispensou. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

À minha irmã, **Anna Fúlvia** e ao meu cunhado, **Rafael**, por todo incentivo, apoio e que muito me ajudou a cuidar da Maria Fernanda para que eu pudesse finalizar esse estudo.

Aos meus **familiares e amigos** que vivenciaram minhas angústias, alegrias e realizações durante esse período e que estiveram em sintonia mesmo que distantes. Muito obrigada por rezarem por mim e por torcerem pelo meu sucesso.

Às Fonoaudiólogas **Emille Scarabello, Caroline Kauffmann e Mariane Pacheli** pela companhia semanal no estágio da Clínica, pelas conversas e auxílios. Vocês tornaram esse momento mais agradável e prazeroso.

À Fonoaudióloga **Mariana Germano Gejão** por ter contribuído com o seu conhecimento sobre Hipotireoidismo Congênito e ter facilitado a minha compreensão para a realização desse trabalho.

À Fonoaudióloga **Camila Ribeiro** pelo auxílio constante com materiais e com seu conhecimento.

Às **Doutoras Pricila Rubiá e Célia Regina Nogueira** que possibilitaram o contato com alguns dos participantes tornando possível a realização desse estudo.

Às **Profas Dras Célia Maria Giacheti e Olga Maria Piazzentin Rolim Rodrigues** pelas valiosas considerações a esse trabalho e generosas sugestões de aprimoramento.

Ao **Prof Dr José Roberto Lauris** pelo trabalho estatístico.

Aos **Funcionários** do Departamento de Fonoaudiologia da FOB-USP, em especial a **Karina Dalazari**, por me auxiliar, sanar minhas dúvidas e estar sempre acessível quando eu mais precisei.

Agradecimentos

Aos **pais** que permitiram a participação de seus filhos e aos **participantes** por colaborarem para que esse trabalho pudesse ser realizado. Muito obrigada!

À **CAPES** pela concessão da bolsa de Doutorado.

À **FOB-USP** por me permitir realizar mais um de meus sonhos: tornar-me DOUTORA!

*Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água
no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.*

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

O hipotireoidismo congênito (HC) é um distúrbio do metabolismo, caracterizado pela produção deficiente dos hormônios tireoidianos. A literatura ressalta que crianças podem apresentar alterações cognitivas, linguísticas e problemas comportamentais, mesmo quando o diagnóstico e o tratamento iniciaram precocemente. O estudo teve como objetivo verificar desempenho em habilidades motoras, comunicativas e cognitivas de indivíduos com hipotireoidismo congênito, tratados desde o período neonatal e comparar esses achados com seus pares sem alterações da tireoide. Participaram deste estudo 15 indivíduos com o diagnóstico de hipotireoidismo congênito do gênero feminino, com idade cronológica variando entre 36 a 71 meses, com Quociente de Inteligência superior a 70, denominado Grupo Experimental (GE); e 15 indivíduos típicos, sem alterações da tireoide, denominado Grupo Comparativo (GC). Os participantes dos dois grupos foram pareados quanto à idade cronológica e nível socioeconômico. Os instrumentos de avaliação utilizados foram: Entrevista com pais; Observação do Comportamento Comunicativo; Teste de Vocabulário por Imagem Peabody – TVIP; Teste de *Screening* de Desenvolvimento Denver-II. Foi realizada avaliação psicológica, quanto ao nível intelectual, com a aplicação da Escala de Inteligência Stanford-Binet. Os resultados mostraram que o desempenho das crianças do GE quanto às habilidades comunicativas, de linguagem, cognitiva e de linguagem receptiva apresentaram diferença estatística significativa quando comparado com o GC. Os achados desse trabalho confirmam a interferência do HC no desenvolvimento infantil, ressaltando que indivíduos com HC, mesmo diagnosticados e tratados precocemente, podem apresentar alterações motoras, comunicativas e cognitivas e esses prejuízos poderão afetá-los no decorrer da vida, inclusive nas habilidades escolares. Reitera-se que estudos longitudinais são importantes para acompanhar e prevenir essas alterações.

Palavras-chave: hipotireoidismo congênito, linguagem, desenvolvimento infantil

ABSTRACT

Performance motor, communication and cognitive skills of children with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period

Congenital hypothyroidism (CH) is a metabolic disorder characterized by deficient production of thyroid hormones. The literature points out that children may have cognitive, language and behavioral problems changes even when the diagnosis and treatment started early. The study aimed to verify performance in motor, communication and cognitive abilities of individuals with congenital hypothyroidism treated from the neonatal period and to compare these findings with their peers without thyroid changes. The study included 15 subjects with a diagnosis of congenital hypothyroidism females with chronological age ranging from 36 to 71 months, with Intelligence Quotient greater than 70, called Experimental Group (GE); and 15 typical individuals without thyroid changes, called Comparative Group (GC). Participants in both groups were matched for chronological age and socioeconomic status. The assessment instruments used were: Interview with parents; Observation of Communicative Behavior; Vocabulary Test Peabody Picture - TVIP; Screening Test Development Denver-II. Psychological assessment was conducted, on the intellectual level, with the application of the Stanford-Binet Intelligence Scale. The results showed that children's performance of GE regarding communication skills, language, cognitive and receptive language showed statistically significant differences when compared to the GC. The findings of this study confirm the interference of HC in child development, noting that individuals with HC, even if diagnosed and treated early, may have driven, communicative and cognitive changes and these losses may affect them throughout their lives, including in school skills. It is reiterated that longitudinal studies are important to monitor and prevent these changes.

Key words: Congenital hypothyroidism; Language; Development

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráficos

Gráfico 1 Comparação entre GE e GC em cada item avaliado na OCC 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultados da OCC do GE em comparação com o GC	65
Tabela 2 -	Resultados do TVIP do GE em comparação com o GC	67
Tabela 3 -	Resultados da análise qualitativa do TVIP do GE em comparação com o GC	67
Tabela 4 -	Resultados do QI obtido na Escala Stanford-Binet do GE em comparação com o GC	68
Tabela 5 -	Resultados do Denver II no GE em comparação com o GC	68

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

A	Atenção
Atr	Atraso
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AV	Avançado
BSID-III	Bayley Scales of Infant Development III
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Denver II	Teste de Screening de Desenvolvimento DENVER II
DI	Deficiência Intelectual
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
DT	Disgenesia Tireoidiana
F	Falha
FOB/USP	Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo
GC	Grupo Comparativo
GE	Grupo Experimental
HC	Hipotireoidismo Congênito
IM	Idade Mental
IDM	Índice de Desenvolvimento Mental
IDP	Índice de Desenvolvimento Psicomotor
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LG	Linguagem
MABE	Movement Assessment Battery for Children
MEDLINE	MEDlarson LINE – Literatura Internacional
MFA	Motor Fino-adaptativo
MG	Motor Grosso
NO	Não oportunidade
OCC	Observação do Comportamento Comunicativo
P	Passou
P-S	Pessoal social
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN	Programa de Triagem Neonatal

QI	Quociente de inteligência
R	Recusa
RAKIT	Revised Amsterdam Child Intelligence Test
RMF	Ressonância magnética funcional
RMI	Ressonância magnética por imagem
RN	Recém-nascido
Scielo	Scientific Eletronic Library Online
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema único de saúde
SP	São Paulo
T	Tiroxina
L-T ₄	Levotiroxina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Triagem neonatal
TVIP	Teste De Vocabulário Por Imagens <i>Peabody</i>
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale For Children – Revised
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale For Children – Third edition

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	Hipotireoidismo Congênito: Histórico, Diagnóstico e Tratamento	21
2.2	Hipotireoidismo Congênito e Manifestações Clínicas	28
2.3	Habilidades do Desenvolvimento na presença do HC	32
3	PROPOSIÇÃO	47
4	MATERIAL E MÉTODOS	51
	Critérios de Inclusão	53
	Casuística	54
	Procedimentos de Avaliação	55
	Avaliação de Nível Intelectual	56
	Observação do Comportamento Comunicativo – OCC	56
	Teste de Screening de Desenvolvimento DENVER II (Denver-II)	57
	Teste de Vocabulário por Imagens <i>Peabody</i> - TVIP	58
	Caracterização da casuística	59
	Método estatístico	61
5	RESULTADOS	63
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	87

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é uma das mais frequentes alterações do metabolismo caracterizada pela produção ineficiente dos hormônios tireoidianos devido ao mau funcionamento ou malformação da glândula tireoide. Essa deficiência metabólica é uma das causas de deficiência intelectual que pode ser evitada, caso o diagnóstico e o tratamento ocorra antes do aparecimento da doença. Entretanto, as crianças com HC podem apresentar prejuízos no desenvolvimento global e necessitarão realizar o tratamento para o resto de suas vidas.

O diagnóstico do HC é realizado pelo Teste do Pezinho, feito nos primeiros dias de vida da criança e, caso constate-se o problema, esse indivíduo tem o direito de receber acompanhamento com equipe multidisciplinar (médico endocrinologista pediátrico, assistente social e psicólogo) para adequação da dosagem do hormônio sintético e avaliações periódicas quanto à saúde geral e o desenvolvimento.

Infelizmente, apesar de o acompanhamento ser previsto por lei, nem sempre ele ocorre de forma longitudinal e, além disso, no Brasil, o exame genético para saber a causa do HC não é um procedimento de rotina, o que também pode interferir no tratamento e na resposta de cada indivíduo aos insultos provocados pela falta do hormônio.

Os hormônios tireoidianos têm influências no sistema nervoso central e, quanto maior o período de insuficiência hormonal, maior a gravidade e extensão dos danos cerebrais, além disto, se os indivíduos com HC ficam sem a dosagem correta do hormônio, em determinadas épocas de suas vidas, ficam sem a proteção necessária para o funcionamento cerebral, com reflexos para seu desenvolvimento e aprendizagem.

Apesar do corpo teórico desenvolvido, há muitas questões que são necessárias elucidar quanto ao desenvolvimento global de crianças com este distúrbio metabólico, visto que esta alteração do metabolismo irá acompanhar os indivíduos ao longo de suas vidas, com repercussões nas habilidades acadêmicas e sociais. Quanto melhor for o desenvolvimento da criança, melhor será a qualidade de vida do indivíduo adulto. Assim, com o diagnóstico e o tratamento iniciados precocemente é possível a prevenção da deficiência intelectual, mas isto não significa que estes indivíduos não são de risco para dificuldades nas diferentes

áreas do desenvolvimento e, principalmente para o desenvolvimento da linguagem e dos processos necessários para aprendizagem, principalmente da primeira infância à idade escolar.

A harmonização de diagnóstico, gestão e vigilância em saúde pode favorecer a realização de estudos epidemiológicos, interferir na qualidade dos procedimentos oferecidos, melhorar a adesão dos afetados ao tratamento ao longo dos anos e reduzir os efeitos deletérios do HC.

Diante do exposto, esse estudo tem como relevância científica e social identificar as possíveis alterações comunicativas, sociais e motoras observadas nos indivíduos com HC tratados desde o período neonatal e comparar essas habilidades com seus pares sem alterações metabólicas.

Além disso, a partir desses resultados, pode-se mostrar a importância do Fonoaudiólogo na equipe mínima do Teste do Pezinho, a fim de detectar precocemente essas alterações e encaminhar o paciente para reabilitação.

Outro aspecto importante será a divulgação dos resultados para conscientizar a população da necessidade de início imediato do tratamento para o HC e do acompanhamento adequado e longitudinal das possíveis alterações que esta alteração metabólica provoca.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: HISTÓRICO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.

O hipotireoidismo congênito (HC) é um distúrbio do metabolismo, caracterizado pela produção deficiente dos hormônios tireoidianos devido ao mau funcionamento ou malformação da glândula tireoide. É a principal causa de deficiência intelectual passível de prevenção se diagnosticada e tratada precocemente (ALMACHE, 2003; SETIAN, 2007; NASCIMENTO, 2011; WHELEER et al., 2012; BARONE et al., 2013; ROVET, 2014; DIAZ, LIPMAN, 2014).

A literatura tem relatado que a gravidade das alterações no desenvolvimento de indivíduos com HC, quanto às habilidades motoras, cognitivas e linguísticas, está relacionada com a idade da criança ao receber o diagnóstico e ao iniciar o tratamento (LUDUEÑA et al., 2002, HATIPOGLU et al., 2006; DIAZ, LIPMAN, 2014). Entretanto, alterações nestas habilidades têm sido observadas também em crianças com HC, mesmo quando o diagnóstico foi precoce e o tratamento foi considerado dentro de padrões adequados (BARGAGNA et al., 2000, ANDROVANDI; NUNES, 2004, BONGERS-SCHOKKING et al., 2005, ROVET, 2005, BARGAGNA et al., 2006, KEMPERS et al., 2006). A magnitude de tais alterações depende de alguns fatores como a etiologia do HC, época de seu início (pré ou pós-natal), gravidade da deficiência hormonal e idade da criança ao iniciar o tratamento de reposição hormonal (ALMACHE, 2003, BONGERS-SCHOKKING et al., 2005, ROVET, 2005, DANTAS et al., 2006; MAGALHÃES et al., 2009; ROVET, 2014; DIAZ, LIPMAN, 2014).

A incidência do HC mais do que duplicou nos últimos anos por causa de vários fatores, incluindo critérios mais rigorosos de diagnóstico, como mudanças nos métodos de rastreio quanto ao índice de corte; mudanças demográficas e aumento da sobrevivência de prematuros (WASSNER, BROWN, 2015; VIGONE et al., 2015). O HC é o distúrbio endócrino pediátrico mais frequente, com incidência variando de 1:3.000 a 1:4.000 crianças nascidas vivas (NASCIMENTO, 2011; ANJUM et al., 2014; VIGONE et al., 2015) e afeta de duas a três vezes mais o gênero feminino (NASCIMENTO, 2011; MACIEL et al., 2011; MACIEL et al., 2013; AGRAWAL et al., 2015).

A prevalência do HC é variável entre os grupos étnicos, sendo menos prevalente entre os negros americanos que entre os hispânicos (1:10.000 x 1:2.700), assim como é mais prevalente em mulheres (1:4.000 x 1:7.700) (AGRAWAL et al., 2015). Um estudo brasileiro estimou a prevalência de HC em aproximadamente 1:4.795 (RAMOS et al., 2008). Crianças com síndrome de Down têm risco 35 vezes maior para apresentar o HC do que a população geral (MACIEL et al., 2011; MACIEL et al., 2013; AGRAWAL et al., 2015).

A Triagem Neonatal (TN) para alterações metabólicas, também conhecida por “Teste do Pezinho”, se refere a um conjunto de procedimentos de *Screening* que objetiva detectar precocemente alterações do metabolismo que podem acarretar problemas graves para a criança quanto ao seu desenvolvimento.

O estado de São Paulo foi pioneiro na realização de TN. A TN teve início em 1976 quando Dr. Benjamin Schmidt criou o projeto de TN para Fenilcetonúria na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP). Dez anos mais tarde iniciou a TN para Hipotireoidismo Congênito.

A primeira legislação que se tem conhecimento no Brasil sobre TN foi publicada em 1985, no Rio de Janeiro, tornando obrigatória a TN para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito (FRANÇA, DOMINGOS, 2008; NUNES et al., 2013).

Em junho de 2001, o Ministério da Saúde publicou a portaria GM/MS nº 822, criando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), com a finalidade de realizar Triagem Neonatal para alterações do Metabolismo em todas as crianças nascidas em território brasileiro (BRASIL, 2002; FRANÇA; DOMINGOS, 2008; NASCIMENTO, 2011; NUNES et al., 2013).

O diagnóstico e o tratamento do HC foram normatizados no Brasil pelo Ministério da Saúde pela Portaria nº 56, publicada em 29 de janeiro de 2010 (BRASIL, 2010). A importância desta Portaria é o estabelecimento de que toda criança nascida em território nacional tem o direito de realizar este exame gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde – SUS, bem como o tratamento, contribuindo para o diagnóstico precoce e redução dos efeitos nocivos desta condição para o desenvolvimento infantil. No estado de São Paulo, cinco Centros de Referência do Programa de Triagem Neonatal (PTN) para alterações do metabolismo “Teste do Pezinho” são credenciados pelo SUS.

Como as manifestações do HC são, na maioria dos casos, tardia, o diagnóstico deve ser realizado por meio da TN para alterações do Metabolismo em

tempo oportuno, realizando medidas do TSH em amostra de sangue do calcanhar, colhida em papel filtro, seguida de medidas da Tiroxina (T_4) total e livre em amostra de soro quando o TSH for superior a 20mUI/L por radioimunoensaio ou superior a 15 mUI/L por ensaios imunométricos.

Também pode ser realizada a medida do T_4 , em amostra de papel filtro que deverá apresentar valor superior a 6mcg/dL, seguida de medidas do TSH quando o valor do T_4 for baixo. Os resultados do rastreamento positivo devem sempre ser seguidos da dosagem do T_4 total e livre e TSH em amostra de sangue venoso, obtida com maior brevidade possível, para a confirmação diagnóstica. A realização dos exames nesta sequência permite a detecção da maioria dos casos, entretanto, se a utilização do ponto de corte do TSH fosse de 10mUI/L na TN, isto poderia aumentar sensivelmente a identificação de pacientes com HC (CORBETTA et al., 2009).

Os testes sanguíneos devem ser realizados entre o 2º e 7º dia após o nascimento do bebê e o reteste de rastreamento positivo até o 30º dia de vida, preferencialmente, quando a função hormonal do recém-nascido já se encontra estabilizada. Este período possibilita o diagnóstico e início do tratamento precoce dos casos positivos para o HC. Nesta época a criança deve iniciar o tratamento com uso de medicamento, que se refere ao uso de hormônio sintético. O acompanhamento hormonal por meio de exames laboratoriais também faz parte da rotina de tratamento destes indivíduos ao longo das suas vidas (BRASIL, 2002; SOUZA et al., 2013).

Dosagens do TSH normal com T_4 total abaixo do valor de referência, com proteína carreadora de hormônios tireoidianos TBG abaixo do valor de referência, significa um resultado falso positivo para HC, uma vez que a redução da TGB leva a dosagens baixas de T_4 no soro. Nestes casos, o diagnóstico deve ser confirmado por meio da dosagem do T_4 livre. Pode-se encontrar, também, TSH normal com T_4 total baixo em neonatos prematuros, em lactentes enfermos, no HC secundário e no caso de infusão de dopamina ou uso de doses altas de corticoides (ROSE et al., 2006).

A causa mais frequente de HC permanente é a disgenesia tireoidiana (DT), que inclui a agenesia, hemiagenesia, ectopia de tecido tireoidiano e hipoplasia tireoidiana, o que corresponde a 85% de todos os casos (AGRAWAL et al., 2015).

A DT descreve um espectro de defeitos da organogênese da tireóide (CANGÜL et al., 2014; SZINNAI, 2014; KÜHNEN et al., 2014). Cinco formas

monogenéticas devido a mutações no TSHR, PAX8, NKX2-1, FOXE1 e NKX2-5 foram identificadas até o momento (SZINNAI, 2014). A ectopia é a causa mais comum de disgenesia (2/3 dos casos), seguido de aplasia e hipoplasia da tireoide.

A dishormonogênese representa a segunda causa de HC (15% dos casos), são herdadas de forma autossômica recessiva e é causada por mutações em diferentes genes envolvidos nas etapas da síntese do hormônio tireoidiano (GROB, MARTÍNEZ-AGUAYO, 2012). Dishormonogênese tireoidiana compreende defeitos em todas as etapas da síntese de hormônio da tireoide. As mutações em genes estão bem descritas na literatura, causando defeito de transporte de iodo (SLC5A5), defeito na organogênese do iodo (TPO, DUOX2, DUOXA2, SLC26A4), síntese de tireoglobulina e defeito no transporte ou deficiência de deiodinaseiodotirosina (DEHAL1 IYD) (SZINNAI, 2014; MUÑOZ et al, 2014).

O hipotireoidismo central decorre da falta de estímulo do TSH na glândula tireoide e é devido à má-formação ou disfunção hipofisária ou hipotalâmica e tem sido associado com mutações nos fatores transcricionais hipofisários e mutações no TSH beta. Estes casos de HC central, individuais e/ou familiares, estão associados a mutações de diversos genes (MACIEL et al., 2011). A síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano é uma doença rara, com espectro clínico variável, decorrente de diminuição da responsividade aos hormônios tireoidianos (GROB, MARTÍNEZ-AGUAYO, 2012; KÜHNEN et al., 2014).

No HC haverá o fornecimento insuficiente de hormônio da tireoide para o organismo. Ela é responsável por produzir, armazenar e liberar os hormônios tireoidianos (tiroxina e triiodotironina) na corrente sanguínea.

Um pequeno número de lactentes apresenta HC transitório, principalmente em áreas onde existe carência endêmica do iodo. O HC transitório pode estar presente ainda em prematuros, em casos de passagem transplacentária de drogas antitireoidianas ou anticorpos bloqueadores da função tireoidiana e na exposição perinatal ao excesso de iodo. Nestes casos, o tratamento é similar ao das formas permanentes, ou seja, a criança com suspeita da forma transitória deve ter a administração do hormônio sintético, descontinuado por 30 dias; realizado novos exames sanguíneos e nova avaliação da função tireoidiana e decidido pela continuidade ou não do tratamento (ROSE et al., 2006).

Para que seja determinada a etiologia do HC, é indicada a realização de exames de ultrassonografia ou cintilografia da tireoide (ROSE et al., 2006), além do

exame genético (SZINNAI, 2014). Exames genéticos para a determinação da etiologia também devem ser realizados, mas no Brasil, poucos centros oferecem esta avaliação gratuita e apesar das diretrizes de tratamento prever a realização da avaliação genética, este exame não é realizado como rotina nos centros credenciados pelo SUS.

O tratamento do HC é realizado por meio da reposição hormonal com levotiroxina. A levotiroxina é o hormônio sintético utilizado no tratamento de reposição hormonal da glândula da tireoide, principalmente no HC, quando a produção do T_4 é baixa ou ausente (KORKMAZ et al., 2014; VAN VLIET, DELADOËY, 2014). O tratamento do HC consiste na administração diária do hormônio tireoidiano, a levotiroxina sódica, uma vez ao dia, por via oral e em jejum, e aguardar aproximadamente uma hora antes de ingerir qualquer alimento, para melhor absorção e eficácia da medicação (BRASIL, 2002; NUPAD, 2012).

Diretrizes práticas para o diagnóstico e tratamento do HC foram formuladas e as recomendações incluem: triagem neonatal para todos os recém-nascidos; abordagens para avaliar a causa (incluindo exames genéticos) e a gravidade da doença; o início imediato da suplementação de levotiroxina apropriada e monitorização frequente para garantir ajustes de dose a fim de manter os níveis de hormônio da tireoide nas faixas-alvo; um julgamento apropriado para o tratamento em pacientes com suspeita de HC transitório; avaliações periódicas das funções de desenvolvimento físico, neuropsicomotor e neurossensoriais, consultando profissionais de saúde, conforme o caso; educação para a população sobre o HC, suas causas e consequências para o desenvolvimento infantil.

Os casos diagnosticados com HC devem receber tratamento e acompanhamento de equipe multidisciplinar composta ao menos por médico endocrinologista ou endocrinologista-pediatra, psicólogo e assistente social. Cabe ressaltar que, até o presente momento, o profissional fonoaudiólogo, pelas normativas do Ministério da Saúde, não compõem o rol de profissionais de equipe multidisciplinar para o acompanhamento dos casos de HC nos programas de triagem neonatal, credenciados pelo SUS.

A literatura também apresenta que a dosagem da reposição hormonal deve ser individualizada e adequada às necessidades de cada indivíduo e que quanto maior a dosagem de levotiroxina no início do tratamento menores são os índices de alterações do desenvolvimento (ROVET, 2005; MACIEL et al., 2011;

MACIEL et al., 2013; DIAZ, LIPMAN, 2014), Entretanto deve ser evitado o tratamento com “superdosagens” (NUPAD, 2012; DIAZ, LIPMAN, 2014). A superdosagem de levotiroxina sódica é indesejável e deve ser evitada não só pelos próprios sintomas da tireotoxicose (irritabilidade, insônia, choro intenso, tremores, sudorese, fezes amolecidas, taquicardia), como também pela possibilidade de promover avanço da idade óssea e fechamento precoce de suturas cranianas (craniossinostose), quando mantida por tempo prolongado (NUPAD, 2012).

Seguindo o protocolo previsto pelo Ministério da Saúde para o tratamento do HC, o acompanhamento dos níveis hormonais deve ser realizado a cada quatro a seis semanas nos primeiros seis meses de vida, a cada dois meses entre seis e dezoito meses e a cada três a seis meses após este período (BRASIL, 2002).

Avaliações periódicas do desenvolvimento neuropsicomotor e do crescimento pondero-estatural também ajudam garantir a adequação constante da terapia de reposição hormonal (SOUZA et al., 2002).

No que se refere à idade de início do tratamento, a recomendação internacional é de que todas as crianças iniciem a reposição hormonal até a segunda semana de vida ou no máximo, antes do primeiro mês de vida para evitar sequelas, principalmente o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) (BONGERS-SCHOKKINK et al., 2000; MACIEL et al., 2011).

No tratamento do HC, uma grande preocupação é a prevenção da deficiência intelectual (DI) que pode trazer efeitos devastadores para toda a vida destes sujeitos (KEMPERS et al., 2006; DIMITROPOULOS et al., 2009; TORRES et al., 2004; ROVET, 2014). Entretanto, estudos atuais referem que políticas públicas eficientes, com a realização de rastreio e a preocupação com o acompanhamento destes pacientes a DI grave tende a ser erradicada, muito embora distúrbios neurocognitivos e do comportamento possam ser encontrados (KOMUR et al., 2013; AGRAWAL et al., 2015)

O que se discute na literatura é a presença de diversas variáveis envolvidas no desenvolvimento intelectual e a interferência dos fatores de risco no HC. Dentre estes, além do diagnóstico e tratamentos iniciados precocemente, são elencados: a gravidade e a etiologia do HC, a dosagem medicamentosa do hormônio sintético, a adequação individual desta dosagem no decorrer do tratamento, o tempo de normalização do TSH, a presença de comorbidades e o nível

socioeconômico (SIMONS et al., 2004; BARGAGNA et al., 2006; DIMITROPOULOS et al., 2009).

2.2. HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os efeitos deletérios da falta dos hormônios tireoidianos durante o período gestacional podem ser evitados com os exames realizados na gestante durante o período gestacional. Desta forma, é necessário o monitoramento dos níveis hormonais maternos, pois estes irão favorecer o desenvolvimento pela passagem transplacentária dos hormônios da mãe para o feto (CALVO et al., 2002, LUDUEÑA et al., 2002; LAVADO-AUTRIC et al., 2003, KEMPERS et al., 2006; SETIAN, 2007; NASCIMENTO, 2011).

Os hormônios tireoidianos têm grande influência no desenvolvimento do SNC durante a vida fetal e ao longo dos primeiros anos de vida (CARREÓN-RODRIGUEZ, PÉREZ-MARTINEZ, 2012; ROVET, 2014; NANDI- MUNSHI, TAPLIN, 2015). Nos casos de HC em que a mãe tem a função tireoidiana normal e o feto apresenta alguma disfunção tireoidiana durante a gestação, as áreas do SNC mais afetadas são cerebelo, hipocampo e córtex, principalmente o visual e o auditivo (KEMPERS et al., 2006).

Devido à grande participação dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento cerebral, quanto maior o período de insuficiência hormonal, maior a gravidade e extensão dos danos cerebrais e quanto antes se iniciar a reposição hormonal com levotiroxina, menos a criança será afetada (ALMACHE, 2003; ROVET, 2005, GRÜTERS, KRUDE, 2007; TORRESANI, 2014; DIAZ, LIPMAN, 2014).

A partir do nascimento a transferência de hormônio materno para o feto desaparece e, aqueles recém-nascidos não tratados apresentarão nitidamente atraso no desenvolvimento físico e cognitivo com possibilidade de DI de grau variado (ZOELLER, 2004). Após cerca da terceira a quarta semanas de idade, os bebês vão depender exclusivamente de seu próprio hormônio da tireoide (SETIAN, 2007).

As características clínicas podem não aparecer de pronto devido à proteção relativa e transitória dos hormônios tireoidianos maternos durante a gestação e, embora as sequelas se iniciem antes do primeiro mês, estas crianças podem se desenvolver normalmente ou com poucos sintomas até o terceiro ou quinto mês (SOUZA et al., 2002). Por esta razão, o diagnóstico clínico é difícil e incomum de ser realizado antes do terceiro mês de vida e a detecção do HC durante a primeira semana de vida se torna essencial para o início rápido do tratamento e,

consequentemente, para a prevenção de suas manifestações e sequelas (KOCH, 2005, JONES et al., 2006, ROSE et al., 2006).

O quadro clínico se estabelece lentamente, em semanas ou meses, porém a maior parte das manifestações pode ser inespecífica (JONES et al., 2006). Por este motivo somente 5% das crianças são diagnosticadas clinicamente, apesar de 15 a 20% já apresentarem sinais clínicos sugestivos, quando examinadas cuidadosamente entre a 4^a e 6^a semanas, antes da comunicação dos resultados dos testes de rastreamento.

Já nos três primeiros meses de vida, as crianças com HC podem apresentar sinais clínicos sugestivos desta alteração metabólica, tais como: letargia, sonolência, hipotonia, hipotermia, icterícia prolongada, edema, olhos empapuçados, fontanelas amplas, distensão abdominal, bócio, macroglossia, “fácies cretínica”, choro rouco, obstrução nasal, dificuldade para mamar, dificuldade respiratória, constipação intestinal, pele fria, pálida, seca, descamativa e carotinêmica, hérnia umbilical, alterações do crescimento com peso e estatura deficientes, atraso na dentição e retardo na maturação óssea (BENEVIDES et al., 2006; NAKAMIZO et al., 2007; NASCIMENTO, 2011; NUNES et al., 2013).

Após o terceiro mês estes sinais tornam-se cada vez mais evidentes e é possível observar atraso do crescimento físico e desenvolvimento neuropsicomotor em níveis não normativos (NASCIMENTO, 2011). No entanto, um pequeno número de bebês com HC podem mostrar efeitos da alteração do metabolismo nos primeiros dias após o nascimento.

Os hormônios tireoidianos aceleram a maioria dos processos biológicos, e apresentam efeitos metabólicos e metamórficos. Os efeitos metamórficos referem-se ao crescimento somático e à diferenciação dos tecidos relacionados com o desenvolvimento do SNC, acarretando oxigenação cerebral deficiente, levando a lesão ou disfunção cerebral e, conseqüente, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e DI (BORGES et al., 2006; KORKMAZ et al., 2014).

O SNC continua o seu desenvolvimento no período pós-natal, especialmente nos primeiros seis meses. As diferentes partes do sistema nervoso têm diferentes períodos no processo de maturação, e as conseqüências da deficiência hormonal tireoidiana dependem da fase em que o hipotireoidismo vai estar presente, além da qualidade da deficiência hormonal (CARREÓN-RODRIGUEZ, PÉREZ-MARTINEZ, 2012).

Destes hormônios, dependem os processos de vascularização do SNC, mielinização, arborização dendrítica, formação de sinapses, migração neuronal, diferenciação celular e expressão de genes (NUNES, 2003; FERREIRA et al., 2011; KORKMAZ et al., 2014). As alterações nas conexões neuronais reduzem a capacidade de transmissão neuronal afetando o funcionamento intelectual. Como estes processos normalmente apresentam um pico a partir do quinto mês de gestação e após o nascimento, dependendo do tipo de processo e sua localização no cérebro, os níveis adequados de hormônio tireoidiano são essenciais para garantir o desenvolvimento da criança (NUNES, 2003).

No córtex, a deficiência hormonal reduz o comprimento e as ramificações dos neurônios piramidais, a densidade das terminações axonais e o número de espinhas dendríticas. No cerebelo, ocorrem déficits no número, densidade e ramificações dos dendritos. Portanto, na presença do HC podem ser observadas diminuições do tamanho absoluto do cérebro e do cerebelo, além de atrofia das circunvoluções cerebrais (NUNES, 2003).

Clairman et al. (2015) afirmaram que o córtex é sensível a perda dos hormônios da tireoide no início do HC, podendo ser verificados diferentes padrões de afinamento cortical entre regiões cerebrais, que pode refletir no tempo que a criança permaneceu com deficiência dos hormônios tireoidianos, durante o desenvolvimento cortical.

A falta de hormônios tireoidianos pode resultar em disfunção em áreas cerebrais específicas, afetando a região parietal posterior, responsável pela localização espacial; os lobos temporais inferiores, responsáveis pela identificação dos objetos; o núcleo caudado, relacionado com a atenção; o hipocampo, associado à memória, e pode resultar também em perda auditiva. Avaliações de pacientes com HC, mesmo identificados e tratados precocemente por meio de triagem neonatal, demonstram que a inteligência pode alcançar pontuações dentro de padrões de normalidade, mas com a possibilidade de apresentarem transtornos na atenção, memória, percepção visuoespacial e linguagem (BARBAGNA et al., 2006; BLASI et al., 2009; WHEELER et al., 2012; CARREÓN-RODRIGUES, PÉREZ-MARTINEZ, 2012; SIMIC et al., 2013).

Porterfield e Hendrich (1993) sugeriram que o papel dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento neurológico acontece em três fases:

Fase I: período anterior à síntese dos hormônios tireoidianos pelo feto em que a maior parte do tronco cefálico e uma porção significativa da neurogênese cerebral dependem da passagem transplacentária de hormônio tireoidiano materno. Esta fase correspondente entre a décima e décima segunda semana gestacional.

Fase II: período em que a tireoide do feto é capaz de sintetizar e secretar seus hormônios. Nesta fase, a migração, proliferação e maturação neuronal e o desenvolvimento de sinapses dependem dos hormônios tireoidianos fetais e maternos.

Fase III: período após o parto em que o desenvolvimento neurológico depende exclusivamente dos hormônios tireoidianos secretados pela tireoide do recém-nascido (RN). Tanto a mielinização como a gliogênese continuam ocorrendo até os dois anos de idade, porém em maior atividade nesta fase do que na fase anterior.

Os danos no tecido neuronal são irreversíveis e não acarretam apenas deficiências intelectuais, mas também outras alterações neurológicas, metabólicas e maturacionais podendo refletir em dificuldades na comunicação oral e escrita, alterações comportamentais e desordens nos processos de aprendizagem (NUNES, 2003; KOMUR et al., 2013; SIMIC et al., 2013).

2.3. HABILIDADES DO DESENVOLVIMENTO NA PRESENÇA DO HC

A maior preocupação quanto ao desenvolvimento de crianças com HC reside na DI, que pode ser prevenida caso os procedimentos de diagnóstico e tratamento ocorram precocemente (GROSSE, VLIET, 2011; SLUIJIS et al., 2012; KOMUR et al., 2013; ROVET, 2014).

Muitos estudos foram realizados para verificar o desempenho e/ou desenvolvimento intelectual de pessoas com HC, principalmente comparando com pares saudáveis (SOUZA et al., 2002; ANDROVANDI, NUNES, 2004; ROVET, 2005; BARGAGNA et al., 2006; KEMPERS et al., 2006; KEMPERS et al., 2007; GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; SLUIJIS et al., 2008; BLASI et al., 2009; DIMITROPOULOS et al., 2009; GEJÃO et al., 2009; GILBERT et al., 2011; GROSSE, VLIET, 2011; SLUIJIS et al., 2012; KOMUR et al., 2013; ROVET, 2014), mesmo na ausência de deficiência intelectual.

Alguns destes estudos avaliaram o índice do Quociente de inteligência (QI) dos participantes, subdividindo-o em QI total, verbal e de execução (KEMPERS et al., 2007; WHEELER et al., 2011) ou ainda comparando o QI com o desempenho dos sujeitos nas habilidades psicomotoras, verbais e comportamentais (SOUZA et al., 2002; ROVET, 2005; KEMPERS et al., 2006; DIMITROPOULOS et al., 2009; SLUIJIS et al., 2012; KOMUR et al., 2013). Os resultados mostraram que crianças ou jovens com HC são considerados de risco para apresentarem alterações cognitivas, linguísticas e de comportamento (SOUZA et al., 2002; OERBECK et al., 2003; ANDROVANDI, NUNES, 2004; SIMONS et al., 2004; ROVET, 2005; BARGAGNA et al., 2006; HATIPOGLU, 2006; KEMPERS et al., 2006; KEMPERS et al., 2007; GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; SLUIJIS et al., 2008; BLASI et al., 2009; DIMITROPOULOS et al., 2009; GEJÃO et al., 2009; SLUIJIS et al., 2012; KOMUR et al., 2013; SIMIC et al., 2013; CLAIRMAN et al., 2015; YANG et al., 2015).

Bargagna *et al.* (2000) avaliaram as habilidades cognitivas, por meio da *Griffiths Mental Development Scale* e *Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised* (WISC-R), de 24 crianças (18 meninas e 6 meninos), com HC diagnosticadas e tratadas precocemente e as compararam com 25 crianças saudáveis para HC, como grupo comparativo, que foram pareadas quanto ao gênero, idade cronológica e nível socioeconômico. Os resultados apontaram que

aos três anos algumas crianças com HC apresentaram alterações motoras finas, de equilíbrio, na redução da qualidade do movimento e movimentos associados e aos cinco anos todas apresentaram habilidades motoras inferiores às crianças controle. Com relação à linguagem aos três anos de idade, 50% das crianças com HC apresentaram desempenho em provas de compreensão da linguagem, vocabulário e fonologia considerados aquém do esperado para padrões normais; 29% apresentaram alterações fonológicas e 21% apresentaram alterações fonológicas e morfossintáticas. Aos cinco anos, 50% das crianças com HC apresentaram desempenho aquém dos padrões normais em provas de compreensão gramatical, vocabulário e fonologia, 37,5% apresentaram alterações fonológicas e 12,5% apresentaram alterações fonológicas e morfossintáticas. Aos sete anos, 29% das crianças apresentaram desempenho em provas de compreensão gramatical, vocabulário e fonologia, considerados aquém dos padrões normais.

Bongers-Schokking *et al.* (2000) avaliaram o desenvolvimento cognitivo de 61 crianças com HC aos dez e trinta meses de idade, utilizando o instrumento *Bayley Scales of Infant Development*. As crianças foram divididas em dois grupos: HC grave e HC moderado. O índice de desenvolvimento mental (IDM) e o índice de desenvolvimento psicomotor (IDP) das crianças dos dois grupos ficaram dentro da normalidade. A média do IDM e IDP para o grupo com HC grave foi inferior em relação ao grupo com HC moderado. Dentro do grupo com HC grave, as crianças com início do tratamento precoce (antes do décimo terceiro dia de vida) e altas doses de levotiroxina obtiveram os melhores IDM e IDP. Dentro do grupo com HC moderado, as crianças com início do tratamento tardio e com baixas doses de levotiroxina obtiveram os piores IDM. Observou-se correlação entre o IDM e o nível socioeconômico e entre o IDP e a idade na época da avaliação. Os autores afirmaram que embora os primeiros meses de vida sejam cruciais para o desenvolvimento das funções cognitivas, como fala e compreensão, este período se estende para todo o primeiro ano quando são consideradas as funções de execução. Para eles, o tratamento ideal inclui a iniciação da terapêutica antes dos 13 dias com uma dose de levotiroxina acima de 9,5 ug/kg/d e a manutenção de concentrações de tiroxina livre durante o primeiro ano. Assim tratados, doentes com HC podem alcançar o desenvolvimento psicomotor normal em 10 a 30 meses, independentemente da gravidade da doença. As crianças com HC grave

apresentaram alterações cognitivas, linguísticas e motoras com mais frequência do que as crianças com HC menos grave.

Androvandi e Nunes (2004) avaliaram o QI de 22 crianças com HC, na faixa etária entre seis a doze anos e nove meses. Todas as crianças haviam iniciado o tratamento antes do terceiro mês de vida. A avaliação realizada com o *Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised* (WISC-R) para examinar os coeficientes de inteligência e compreender o funcionamento intelectual das crianças mostra que, no desempenho global das crianças, mais da metade (59,1%) delas tiveram um desempenho com classificação na média. Agrupando-se as classificações pode-se observar que 81,8% das crianças alcançaram um bom desenvolvimento intelectual global, classificadas nos níveis médio, médio superior e superior e 18,1% das crianças apresentaram desenvolvimento intelectual abaixo da média, classificadas nos níveis médio inferior, limítrofe e deficiente. Quanto aos desempenhos da área verbal e de execução, mais da metade das crianças obtiveram resultados classificados como médio. A média do QI Global da amostra foi 98,68; a média do QI Verbal da amostra foi 98,50 e a média do QI Execução da amostra foi 99,09. O grupo não apresentou diferença estatística no desempenho nas duas áreas que compõem a escala.

Bongers-Schokking *et al.* (2005) avaliaram o desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor de 45 crianças com HC, em idade escolar e com início precoce do tratamento, e as compararam com 37 crianças controle. Para avaliar o QI, utilizaram *Revised Amsterdam Child Intelligence Test (RAKIT)*. O QI total das crianças de ambos os grupos foi semelhante. O desempenho nas habilidades visomotoras e verbais foi inferior nas crianças com HC (estatisticamente significativo) e o índice de alterações comportamentais foi superior. Problemas de comportamento, principalmente agressividade e dificuldade em manter a atenção, foram mais frequentes nas crianças com HC do que nas crianças do grupo controle e foram encontrados predominantemente nas crianças em que tiveram um início inadequado do tratamento, seja pela dosagem do medicamento ou por pela demora em iniciá-lo. Observou-se que quanto menor a dosagem de levotiroxina no início do tratamento maiores os índices de alterações comportamentais e quanto maior a dosagem de levotiroxina no início do tratamento melhor o desenvolvimento cognitivo aos cinco e sete anos de idade.

Rovet (2005) avaliou o desempenho cognitivo de 42 crianças com HC e as comparou com seus irmãos sem a alteração metabólica. As crianças de 6 anos foram avaliadas por meio da *McCarthy Scales of Children's Abilities* e as crianças de 7 a 9 anos por meio do *Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised* (WISC-R). Todas as crianças com HC foram identificadas pela TN. As crianças com HC apresentaram QI significativamente inferior aos seus irmãos e essa diferença foi maior nas crianças com agenesia e ectopia da glândula tireoide. As crianças tratadas com dosagem inicial mais elevada de levotiroxina tiveram QI mais próximo de seus irmãos. Ao se comparar os dois grupos não foram verificadas influências da idade óssea, do nível de T_4 no diagnóstico e da idade de início do tratamento nos resultados das avaliações. Para o autor, não ficou claro se doses mais elevadas de levotiroxina permitiriam o desenvolvimento normal de crianças com HC de início intrauterino, pois provavelmente, os déficits cognitivos existirão uma vez que o desenvolvimento cerebral depende da manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos em longo prazo.

Bargagna *et al.* (2006) avaliaram 52 crianças com HC tratadas precocemente com o hormônio sintético e foram avaliadas quanto às habilidades motoras, cognitivas e linguísticas, por meio da *Griffiths Mental Development Scale* e do *Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised* (WISC-R). Foram observados déficits motores e linguísticos nas crianças avaliadas, porém a cognição esteve dentro dos padrões de normalidade. As crianças com níveis muito baixos de T_4 antes do início do tratamento para o HC e níveis socioeconômicos menos privilegiados apresentaram maiores alterações no desempenho das habilidades avaliadas.

Kempers *et al.* (2006) avaliaram as habilidades cognitivas, por meio do *Wechsler Adult Intelligence Scale III*, e motoras, por meio da *Movement Assessment Battery for Children* (MABC), de 70 adultos jovens com HC identificado na TN e os compararam com 66 adultos participantes do grupo controle. Os adultos avaliados apresentaram idade média de vinte e um anos e seis meses, entretanto, 49 deles já haviam sido avaliados aos nove anos e seis meses de idade. A idade média no início do tratamento para o HC foi vinte e oito dias. Os adultos com HC apresentaram alterações motoras significantes quando comparados ao grupo controle e QI significativamente inferior à média da população. O QI total e de execução dos adultos com HC grave (nível muito baixo de T_4 no diagnóstico) foi inferior aos obtidos pelos adultos com HC leve e moderado. Os autores concluíram

que déficits cognitivos e motores persistiram nos adultos jovens com HC tratados precocemente principalmente, no que diz respeito aos domínios verbais, de execução, equilíbrio e habilidade motora fina. Estes déficits foram mais pronunciados nos adultos com HC grave e não tiveram correlação com a idade de início do tratamento, uma vez que a média da idade no início do tratamento dos adultos com HC leve, moderado e grave foi a mesma.

Kempers *et al.*, (2007) avaliaram habilidades motoras, por meio da *Movement Assessment Battery for Children* (MABC), e cognitivas, por meio do *Wechsler Intelligence Scale for Children - third edition* (WISC-III), em 58 crianças de dez anos, com idade média de início de tratamento de 20 dias. As crianças foram agrupadas de acordo com o nível de T₄ no diagnóstico (HC severo, moderado e leve). Verificaram que as crianças com HC severo obtiveram escores menores na escala de QI verbal, executivo e total quando comparados aos dados normativos; as crianças com HC moderado e leve apresentaram desempenho comparáveis aos dados normativos; todos os três grupos apresentaram alterações motoras significativas, entretanto, estas foram mais pronunciadas no grupo com HC severo.

Blasi *et al.* (2009) estudaram habilidades visoespaciais em 15 crianças com HC de oito a dez anos de idade e seus desempenhos foram comparados com 13 crianças típicas pareadas quanto a idade cronológica. As crianças com HC foram diagnosticadas na TN e realizavam acompanhamento para garantir o desenvolvimento neuropsicológico normal, com o seguimento do tratamento e níveis hormonais controlados. Os procedimentos do estudo constaram de Ressonância Magnética Funcional (RMF) e a aplicação de teste de inteligência *Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised* (WISC-R) e *Meatching Figures Test* - MF Test, teste de pareamento de figuras e questionário sobre o comportamento infantil aplicado aos pais. Os resultados indicaram que as crianças com HC e típicas não se diferenciaram quanto ao QI Verbal, executivo e total, estatisticamente. Entretanto, os escores das crianças com HC demonstraram desempenho inferiores nas tarefas avaliadas. Na avaliação das habilidades visoespaciais por meio da RMF foram observadas diferenças nas latências de respostas e nas porcentagens de respostas corretas. Os autores concluíram que a pobreza no desempenho das crianças com HC em testes visoespaciais podem estar relacionadas a diminuição da ativação de áreas cerebrais importantes para representação mental das características espaciais

de objetos, com aumento do recrutamento de regiões envolvidas na representação das informações somatosensoriais.

Dimitropoulos *et al.* (2009) apresentaram um estudo com objetivo de verificar o QI de 63 adolescentes com HC tratados com altas doses do hormônio no início de seus tratamentos. Estes foram seguidos prospectivamente e avaliados aos 14 anos de idade por meio da *Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised* (WISC-R) e comparados com 175 controles saudáveis. A idade média no início do tratamento foi de nove dias (variação 5-18 dias) e dose inicial média de levotiroxina (L- T₄) foi de 14,7mcg/kg/d (intervalo 9,9-23,6mcg/kg/d). O QI dos indivíduos com HC foi significativamente menor do que nos controles, após ajuste para nível socioeconômico e gênero (101,7 contra 111,4; $p < 0,0001$). Níveis iniciais baixos de tiroxina (T₄) foram correlacionados com QI ($r = 0,27$, $p = 0,04$). O nível sócioeconômico baixo também foi associado com pior QI. Os autores concluíram que a detecção precoce de déficits intelectuais deve ser conduta obrigatória no acompanhamento de crianças com HC.

Gejão *et al.* (2009) realizaram um estudo com objetivo de descrever habilidade comunicativas e psicolinguísticas em crianças com HC e fenilcetonúria (PKU). Sessenta e oito crianças (25 crianças com PKU e 43 crianças com HC, de idade cronológica entre 1 a 60 meses) participaram do estudo. Foram aplicados os instrumentos Observação do Comportamento Comunicativo, Escala de Aquisições Iniciais de Linguagem, Teste de Vocabulário por Imagem Peabody, Escala de Gesell, Amatruda de Desenvolvimento Comportamental, Inventário Portage Operacionalizado, Teste de Triagem do Desenvolvimento Denver-II, ABFW - Fonologia e o Teste de Illinois de Habilidades Psicolinguísticas, de acordo com o grupo de crianças, idade e nível de desenvolvimento. Foi observado que as crianças com PKU e HC tem risco de alterações em suas habilidades de desenvolvimento (motor, cognitivo, linguístico, adaptativo e pessoal-social), principalmente nos primeiros anos de vida. Alterações nas habilidades psicolinguísticas também foram encontradas, principalmente após a idade pré-escolar. Déficits de atenção, linguagem e alterações cognitivas foram mais observadas em crianças com HC, enquanto déficits de atenção com hiperatividade e alterações nas habilidades de linguagem, pessoal-social, e motor-adaptativo foram mais frequentes em crianças com PKU. Os autores concluíram que tanto no HC quanto na PKU, as crianças, mesmo tratadas precocemente, podem apresentar alterações comunicativas e

psicolinguísticas que comprometerão a comunicação oral e escrita e podem afetar a integração social e aprendizagem desses indivíduos.

Grosse e Vliet (2011) realizaram um estudo bibliográfico com dados sobre resultados cognitivos de crianças com HC, analisando bases populacionais de países de alta renda. Afirmaram que embora a prevalência de manifestações entre as crianças na ausência da triagem seja menor que o estimado, as mudanças nos protocolos para triagem neonatal podem prevenir a DI. Relataram que a prevenção da DI na triagem neonatal é apenas a ponta do *iceberg*. Um estudo sueco apresentou que crianças com HC podem ter seus resultados de testes cognitivos deprimidos em relação aos seus pares, por uma média de sete pontos abaixo do grupo controle. Estudos do Reino Unido apresentaram que 20% da amostra apresentavam graves distúrbios comportamentais e 47% tinham sinais de alterações comportamentais quando comparados aos seus pares. Estudo dos Estados Unidos relatou que crianças, tanto de escolas públicas como privadas, apresentavam altas taxas de alterações comportamentais, principalmente deficit de atenção, na descontinuação do tratamento. Os autores chamam a atenção para as evidências quanto ao funcionamento intelectual de crianças com HC, ou seja, mesmo que os testes não indiquem evidente DI, apesar da diminuição de pontuação, há alterações cognitivas que não devem ser ignoradas, pelo impacto que causam nos processos de aprendizagem.

Komur *et al.* (2013) compararam a evolução neurológica de 41 crianças com HC, de idades entre 6 a 42 meses, com 39 crianças típicas sem alterações da tireoide, da mesma faixa etária por meio da *Bayley Scales of Infant Development III* (BSID-III), entre os anos de 2009 e 2011. Os autores encontraram que os escores das provas que avaliaram a cognição, a linguagem, as habilidades motoras globais, além da comunicação receptiva, expressiva e a coordenação motora fina em crianças com HC foram estatisticamente mais baixos do que os do grupo controle ($p < 0,05$). Além disso, com exceção dos escores cognitivos, houve aumento estatisticamente significativo nos escores do BSID-III em ambos os grupos ($p < 0,05$). Assim, apesar do início precoce e da eficácia do tratamento em recém-nascidos com HC, detectou-se evolução lenta do desenvolvimento neurológico em crianças com HC.

Os hormônios tireoidianos têm grande participação no desenvolvimento cerebral e, quanto maior o período de insuficiência hormonal, maior a gravidade e extensão dos danos cerebrais (ROVET, 2014).

Grosse e Vliet (2011) relataram que a prevenção da deficiência intelectual na triagem neonatal para HC é apenas a ponta do *iceberg*. Apresentaram que crianças com HC podem ter seus resultados de testes cognitivos deprimidos em relação aos seus pares, por uma média de sete pontos abaixo do grupo comparativo. Os autores chamam a atenção para as evidências quanto ao funcionamento intelectual de crianças com HC, ou seja, mesmo que os testes não indiquem deficiência intelectual evidente, há perspectiva de diminuição de pontuação em provas que verificam as habilidades cognitivas que não devem ser ignoradas.

Outros estudos apresentaram que, dependendo do sincronismo da deficiência hormonal, as habilidades cognitivas são afetadas (WHEELER et al., 2011; KORKMAZ et al., 2014), interferindo, principalmente, no processamento das informações auditivas e visuais com reflexos nas habilidades psicolinguísticas (GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; GEJÃO et al., 2009).

O déficit hormonal nas regiões cerebrais responsáveis por atividades cognitivas acarreta alterações perceptivas (ROVET, 2005). Déficits cognitivos têm sido observados em crianças, adolescentes e adultos com HC, principalmente quando o início do tratamento é tardio e/ou a alteração hormonal é mais grave (ROVET, 2005; OERBECK et al., 2005; KEMPERS et al., 2006; KEMPERS et al., 2007; BLASI et al., 2009; CARREÓN-RODRIGUEZ, PÉREZ-MARTINEZ, 2012;).

O início precoce do tratamento com altos índices de levotiroxina minimizará estas limitações, mas não as excluirá (ROVET, 2005; KEMPERS et al., 2006; GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; DIMITROPOULOS et al., 2009; KOMUR et al., 2013; KORKMAZ et al., 2014; DIAZ, LIPMAN, 2014), uma vez que se detecta evolução lenta do desenvolvimento neurológico em crianças com HC (SLUIJIS et al., 2012). Este déficit cognitivo pode ser consequência do hipotireoidismo pré-natal ou da deficiência do hormônio da tireoide no início da vida (ROVET, 2005; SLUIJIS et al., 2012).

O desenvolvimento neuropsicomotor alterado pode interferir na maturidade do desenvolvimento global da criança em função da qualidade de exploração ambiental e das possibilidades interativas (FORTI-BELLANI, CASTILHO-WEINERT, 2011). Nestas circunstâncias, a criança pode perder oportunidades

concretas de ampliar seu repertório, ocasionando lacunas nas áreas perceptivas, cognitivas, linguísticas, sociais e de autocuidados (LAMÔNICA, 2004; GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; GEJÃO et al., 2009). A exploração do ambiente, manipulação de objetos, repetição de ações, domínio do controle do esquema corporal e relações estabelecidas em situações vivenciadas possibilitam a aquisição do conhecimento, mostrando que os processos cognitivos estão integrados na atividade motora (LAMÔNICA, 2004; KENDAL, 2005; WEBSTER et al., 2005; GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; GEJÃO et al., 2009).

Alterações motoras e psicomotoras também são comumente encontradas em indivíduos com HC (KEMPERS et al., 2006; TRUMPPFF et al., 2014). Autores apresentaram que crianças, jovens e adultos com HC demonstravam alterações motoras significantes quando comparados ao grupo controle (KEMPERS et al., 2006). Dividindo os participantes de acordo com a severidade do HC (leve, moderado e severo), alguns autores afirmam que os três subgrupos apresentam alterações motoras significantes, entretanto, estas são mais pronunciadas no grupo com HC severo (KEMPERS et al., 2007; SLUIJIS et al., 2012). Além disso, em todos os três subgrupos da doença foram observados baixos índices do desenvolvimento neuropsicomotor (SLUIJIS et al., 2012).

O desenvolvimento motor atrasado pode acarretar alterações no desenvolvimento da linguagem que serão refletidas nas atividades do dia a dia, influenciando, portanto, no desenvolvimento das habilidades sociais e de autocuidados, uma vez que a aquisição da linguagem ocorre por meio do intercâmbio, exploração ativa e relações estabelecidas com o ambiente (LAMÔNICA, 2004; GEJÃO, LAMONICA, 2008; GEJÃO et al., 2009).

Kempers *et al.* (2006) informaram que os déficits cognitivos e motores podem persistir nos adultos jovens com HC, mesmos tratados precocemente, principalmente no que diz respeito aos domínios verbais, de execução, equilíbrio e habilidades motora fina. Neste estudo, os déficits foram mais pronunciados nos adultos com HC grave. Este estudo chama a atenção para a necessidade da continuidade do tratamento do HC no decorrer da vida destes indivíduos.

Apesar da necessidade de prevenção da deficiência intelectual, com o tratamento iniciado nos primeiros meses de vida, sua continuidade é fundamental, não somente quanto ao tratamento medicamentoso, mas principalmente quanto aos processos terapêuticos para reduzir os efeitos deletérios do HC nas habilidades

motoras, cognitivas e comunicativas. Assim, é necessário lembrar que os índices hormonais no HC devem ser controlados por toda a vida e, estes indivíduos podem apresentar períodos de alterações hormonais, com reflexos nas habilidades motoras e neurocognitivas, pela interferência do metabolismo hormonal nas funções cerebrais, sem contar com os efeitos emocionais que estas alterações causam.

Queixas quanto a alterações comportamentais são comuns, principalmente envolvendo déficits de atenção, hiperatividade, impulsividade, distúrbios do sono, agitação, dentre outros. Estas alterações podem ser reconhecidas desde os primórdios da vida da criança (OERBECK et al., 2005; GEJÃO et al., 2009; TORRES et al., 2004).

Dificuldades escolares também são comuns em crianças com HC (GEJÃO et al., 2009). Alguns estudos apresentam que há uma associação entre HC e problemas de atenção, déficits motores, defeitos nas habilidades visuais-espaciais, linguagem e memória, contribuindo para a ocorrência de dificuldades de aprendizagem específicas (BONGERS-SCHOKKING, 2005; KEIZER-SCHRAMA, 2005; GEJÃO et al., 2009; SIMIC et al., 2013).

O desenvolvimento da aprendizagem escolar de indivíduos com HC é um processo que exige acompanhamento constante. A prática clínica tem mostrado que estas crianças vêm sendo diagnosticadas como apresentando dificuldades de aprendizagem e necessitam de acompanhamento complementar para cumprir as demandas escolares.

Um estudo apresentou que crianças com HC tratadas com níveis de levotiroxina ≤ 40 nmol/L apresentaram pior desempenho nos aspectos educacionais, comportamentais e nas habilidades motoras, quando comparadas com crianças saudáveis e que tenham HC, mas são tratadas com níveis de levotiroxina > 40 nmol/L. A taxa de leitura, sua precisão e compreensão foram semelhantes nestes três grupos, porém as habilidades matemáticas e habilidades motoras foram significativamente inferiores no grupo tratado com baixas doses de levotiroxina. Problemas comportamentais foram observados com maior frequência nos dois grupos com HC, principalmente quanto a ocorrência de déficit de atenção, hiperatividade e dificuldade em acalmar-se (SIMONS et al., 2004). Cabe ressaltar que mesmo os indivíduos tratados precocemente apresentaram alterações educacionais.

Algumas habilidades necessárias para o aprendizado também podem estar aquém do esperado nas crianças com HC. Estudos mostram que crianças ou adultos com HC tratados precocemente apresentam desempenho nos testes de memória verbal e atenção significativamente inferior quando comparados com indivíduos sem alterações metabólicas (OERBECK et al., 2005; TORRES et al., 2004; SIMIC et al., 2013). Além disso, também observaram diferenças significantes quanto à habilidade motora global, coordenação motora, habilidade de nomeação e aritmética comparando-se indivíduos sem estas alterações metabólicas (OERBECK et al., 2003; SIMONS et al., 2004; KOMUR et al., 2013; YANG et al., 2015).

A atenção é a função que organiza e direciona a seleção das informações codificadas, permitindo manipular a constante entrada de informação para o seu processamento, modulando o tempo sustentado para manter a concentração, coordenando as capacidades cognitivas e permitindo o planejamento das ações durante a elaboração de tarefas. A memória é a capacidade de adquirir (aquisição), armazenar (consolidação) e recuperar (evocar) informações disponíveis. Falhas nas tarefas de atenção e memória interferem na aprendizagem, resolução de problemas e rendimento acadêmico. A privação de hormônio da tireoide têm efeitos de longa duração sobre estas funções e pode ser responsável por déficits de atenção e problemas de memória nos casos de HC (WHEELER et al., 2011; WHEELER et al., 2012).

Oerbeck *et al.* (2005) avaliaram 49 adultos (idade média de vinte anos) com HC tratado precocemente, quanto à memória, atenção e comportamento e os compararam com 41 adultos do grupo comparativo pareados pela idade e gênero. Observou-se desempenho nos testes de memória verbal e atenção significativamente inferior nos adultos com HC. Estes também apresentaram alterações de comportamento, como ansiedade e queixas psicossomáticas, com mais frequência.

Estudos em indivíduos com HC apresentaram que estes demonstraram prejuízos envolvendo a memória de trabalho (OERBECK et al., 2005; CORREIA et al., 2009; WHEELER et al., 2011; WHEELER et al., 2012).

Caldonazzo *et al.* (2009) realizaram um estudo com 42 indivíduos com HC de idade cronológica variando de 5 a 15 anos com o objetivo de avaliar o funcionamento executivo, por meio da avaliação dinâmica utilizando o Roteiro de Observação Clínica e comportamentos orientado para a aprendizagem. Os autores

informaram que apesar dos participantes terem capacidade de iniciativa, demonstraram ansiedade, pois interrompiam os assuntos ou as atividades iniciadas, tentando falar sobre o que realizavam. A maioria dos participantes não teve eficiência na produção final das tarefas. Na resolução de problemas, apesar de possuírem domínio dos conceitos necessários para operar e resolver a situação e terem adequada recepção e ação exploratória, a maior parte dos participantes não conseguiu selecionar as informações necessárias para a realização de atividades. Não fizeram uso de estratégias para garantir a coerência das informações e isso interferiu nos processos cognitivos que processaram uma quantidade limitada de informações dentre o grande montante de elementos disponíveis, comprometendo a execução final das tarefas. Em cada uma destas etapas, os indivíduos com HC foram capazes de autorregular suas ações cognitivas, embora na resolução final da situação-problema não conseguissem acessar as informações codificadas, ficando evidenciado o comprometimento efetivo na execução final das tarefas propostas. Os resultados revelaram dificuldade em integrar, categorizar e estabelecer a representação das relações entre os elementos problemas. Os autores concluíram que os indivíduos com HC apresentaram alterações nos processos executivos, demonstrando dificuldades no processamento das informações. Esse processamento é de grande influência sobre as atividades escolares, especificamente na solução de problemas e exercícios realizados nas atividades matemáticas.

Wheeler *et al.* (2011) realizaram um estudo por meio de Ressonância Magnética por Imagens (RMI) para verificar o padrão de crescimento do hipocampo e prever o desempenho da memória. Participaram deste estudo 35 indivíduos com HC e 44 indivíduos com desenvolvimento típico, com idades entre 9-15 anos. Todos tiveram a inteligência avaliada por meio do *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* e memória verbal e visual por meio da *Children's Memory Scale Stories*. Além disso, também foi realizada RMI dos participantes. Foram feitas medidas do volume do hipocampo. Os achados deste estudo mostraram que as crianças com HC apresentaram escores piores nas provas de memória e redução do volume do hipocampo, principalmente do lado esquerdo. Não foi observado, entretanto, associação entre a gravidade do HC e volume do hipocampo. Este resultado é contrário ao funcionamento do hipocampo usual pelo qual o hipocampo esquerdo é tipicamente associado com a memória verbal e, à direita, com memória visuo-

espacial. Os grupos diferiram em seus padrões de relações entre tamanho do hipocampo e aspectos do funcionamento da memória. Assim, apesar de triagem neonatal e tratamento precoce, a deficiência dos hormônios tireoidianos parece ter efeitos de longa duração no hipocampo e sua relação para o funcionamento da memória.

Habilidades visomotoras e verbais encontram-se inferiores nas crianças com HC e o índice de alterações comportamentais é superior. Na avaliação das habilidades visoespaciais por meio da Ressonância Magnética Funcional (RMF) foram observadas diferenças nas latências de respostas e nas porcentagens de respostas corretas, concluindo-se que a pobreza no desempenho das crianças com HC em testes visoespaciais pode estar relacionada à diminuição da ativação de áreas cerebrais importantes para representação mental das características espaciais de objetos, com aumento do recrutamento de regiões envolvidas na representação das informações somatossensoriais (BLASI et al., 2009).

ROVET (1999) avaliou as habilidades neuropsicolinguísticas de 48 crianças com HC até os 13 anos de idade, identificadas na TN e os comparou com um grupo controle. Os adolescentes com menor idade óssea apresentaram alterações visoespaciais, indicando que o hipotireoidismo pode influenciar nestas habilidades. Apresentou que quanto mais baixo o nível de T_4 no diagnóstico maior o atraso observado nas habilidades visoespaciais, visomotoras, de atenção, leitura, memória narrativa, velocidade de nomeação e sintáticas. Os participantes com início tardio do tratamento apresentaram maiores dificuldades nas habilidades de discriminação e reconhecimento de objetos familiares. O autor sugeriu a necessidade de avaliações neuropsicolinguísticas em indivíduos com HC em todas as idades, além de estudos envolvendo procedimentos de neuroimagem estrutural e funcional que possibilitem a identificação dos sítios de perda hormonal seletiva e das bases das habilidades visoespaciais e visomotoras.

Cabe ressaltar que mesmo estudos da década de 90, como o estudo relatado acima, já apresentavam a necessidade da realização do acompanhamento destes indivíduos com exames de neuroimagens. Esta não é uma prática realizada nos centros que acompanham os indivíduos com diagnóstico de HC no Brasil.

Triantafyllou et al. (2014) realizaram avaliação neurofisiológica sistemática com recém-nascidos diagnosticados precocemente com HC que iniciaram a terapia de reposição hormonal precoce, a fim de documentar a maturação das vias visuais e

auditivas e avaliar a influência do tratamento medicamentoso para esta maturação. Foram estudados vinte e um pacientes. Eles foram submetidos à avaliação neurofisiológica da função visual, auditiva e potenciais evocados auditivos no momento do diagnóstico, bem como aos seis e aos doze meses após o início do tratamento. No momento do diagnóstico, 47,61% dos participantes apresentaram potenciais evocados anormais. Doze meses após o início do tratamento, os potenciais evocados anormais foram detectados em 33,3% dos participantes. Os autores não encontraram correlação entre essa diminuição do número de participantes com potenciais evocados anormais com a gravidade da doença no momento do diagnóstico, o tempo de diagnóstico ou a dose inicial de tiroxina.

Os avanços no tratamento do HC têm melhorado consideravelmente as sequelas desta doença no desenvolvimento neuropsicológico. As implicações do HC no desenvolvimento motor e cognitivo vêm sendo muito estudado na literatura, entretanto, poucos são os estudos que enfocam as consequências sociais e emocionais desta doença nos indivíduos afetados.

As habilidades de autocuidados ainda podem sofrer influências do protecionismo advindo da cultura brasileira que faz com que pais de crianças com alterações do desenvolvimento ou consideradas doentes, não ofereçam oportunidades para que seus filhos realizem tarefas do cotidiano mesmo tendo capacidade para tal (MANCINI et al., 2002).

Sluijjs et al. (2008) realizaram um estudo tendo como objetivos comparar a qualidade de vida, os marcos do desenvolvimento, os resultados sociodemográficos e auto-estima dos pacientes com HC com a população em geral. Participaram 69 jovens adultos com HC, nascidos na Holanda entre 1981 e 1982. Os autores observaram que os pacientes com HC relataram menor qualidade de vida em vários domínios: funcionamento cognitivo, qualidade de sono, atividades diárias, vitalidade, agressividade e alterações de humor em comparação com adultos saudáveis. Os pacientes relataram uma auto-estima mais baixa e atraso no domínio do desenvolvimento social.

Muñoz et al. (2014) realizaram um estudo de revisão da literatura acerca dos estudos na área de linguagem, predomínio do enfoque nos processos cognitivos, com informações complementares sobre as alterações nesta área. Assim, dos 20 estudos investigados, observaram-se informações referentes aos testes de QI, habilidades de memória, atenção e desenvolvimento neuropsicomotor

geral se sobrepuseram em relação aos dados específicos de linguagem, faltando clareza na contribuição desses aspectos em relação ao distúrbio de linguagem propriamente dito. Quanto ao conteúdo dos estudos da área da linguagem, ainda há controvérsias sobre a relação entre seu desenvolvimento e a presença do HC. Alguns estudos referem desenvolvimento adequado quando crianças com HC são comparadas a crianças controles. Por outro lado, outros estudos apontam indícios de déficits fonológicos e atraso significativo no desenvolvimento da linguagem. Inconsistências também foram observadas quando as alterações de linguagem foram relacionadas às variáveis “etiologia do HC” e “gravidade da doença no momento do diagnóstico na triagem neonatal”. Todos os artigos que se propuseram a avaliar tais relações concluíram que a agenesia de tireoide e os índices hormonais mais alterados no momento do diagnóstico (maior gravidade) contribuem para um maior risco no desenvolvimento de alterações de linguagem.

Leite (2014) realizou um estudo para verificar características vocais e fonológicas de crianças com HC e suas possíveis relações com perfil clínico, laboratorial e terapêutico. Participaram crianças entre 3 e 12 anos. As crianças com HC, tratadas precoce e adequadamente, tiveram as mesmas características vocais e laringológicas das crianças sem a doença. No entanto, observou-se maior ocorrência de simplificação de encontros consonantais aos sete anos no grupo experimental e, também, diferença quanto à aquisição fonológica, sendo que as crianças do grupo controle completaram o sistema mais precocemente.

Um levantamento bibliográfico realizado por meio de pesquisa em bases de dados nacionais e internacionais: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (MEDlarsion LINE – Literatura Internacional) e Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*) evidenciou que a gravidade das alterações no desenvolvimento das habilidades motoras, cognitivas e linguísticas, esteve relacionada à idade da criança ao receber o diagnóstico e ao iniciar o tratamento. Entretanto, alterações nestas habilidades têm sido observadas em crianças com HC, mesmo quando o diagnóstico foi precoce e o tratamento foi considerado dentro de padrões adequados. A magnitude de tais alterações depende de alguns fatores como a etiologia do hipotireoidismo congênito, época de seu início (pré ou pós-natal), gravidade da deficiência hormonal e idade da criança ao iniciar o tratamento de reposição hormonal (ANASTÁCIO-PESSAN et al, 2014).

3 PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi comparar o desempenho das habilidades motoras, comunicativas e cognitivas de indivíduos com hipotireoidismo congênito, tratados desde o período neonatal e idade entre 36 a 71 meses com seus pares sem alterações da tireoide.

Objetivos específicos:

- ✓ Comparar o desempenho de crianças com HC diagnosticadas e tratadas desde o período neonatal e crianças típicas sem alterações de tireoide quanto ao desempenho nas habilidades comunicativas.
- ✓ Comparar o desempenho de crianças com HC diagnosticadas e tratadas desde o período neonatal e crianças típicas sem alterações de tireoide quanto ao desempenho motor grosso, motor fino-adaptativo, linguístico, pessoal-social e cognitivo.
- ✓ Comparar o desempenho de crianças com HC diagnosticadas e tratadas desde o período neonatal e crianças típicas sem alterações de tireoide quanto ao nível cognitivo.
- ✓ Comparar o desempenho de crianças com HC diagnosticadas e tratadas desde o período neonatal e crianças típicas sem alterações de tireoide quanto à linguagem receptiva.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP), da Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo (FOB/USP), com protocolo de aprovação número 640189.

Foram cumpridos todos os procedimentos éticos conforme a resolução 466/12, que versa sobre Ética com seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

Critérios de inclusão:

Critérios de Inclusão para os indivíduos com HC (Grupo Experimental - GE):

- a) Possuir o diagnóstico de hipotireoidismo congênito na Triagem Neonatal;
- b) Apresentar idade entre 36 a 71 meses e ser estudante de escolas públicas ou particulares;
- c) Ter realizado o primeiro exame de diagnóstico do HC em época adequada (2º e 7º dia de vida) e a confirmação diagnóstica antes dos 30 dias de vida, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde;
- d) Realizar tratamento e acompanhamento para HC, com adesão adequada, segundo os critérios das diretrizes nacionais, ou seja, sem nenhuma falta aos agendamentos solicitados, realização dos exames periódicos, conforme sua faixa etária e tratamento proposto;
- e) Não apresentar outras alterações congênicas ou adquiridas; síndromes genéticas e/ou neurológicas comprovadas, as quais não fazem parte do quadro específico da HC; Não ter nascido prematuro e de muito baixo peso.
- f) Não apresentar deficiência intelectual (QI superior a 70);
- g) Não ter alteração auditiva e visual confirmada por meio da Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) e Triagem Visual (Teste do “Olhinho”).

Critérios de inclusão para os indivíduos com desenvolvimento típico (Grupo Comparativo – GC):

- a) Ter realizado a TN com normalidade para todos os exames metabólicos;
- b) Apresentar desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem típicos;
- c) Apresentar idade entre 36 a 71 meses e ser estudante de escolas públicas ou particulares;
- d) Não ter nascido prematuro e de muito baixo peso;
- e) Não ter alteração auditiva e visual confirmada por meio da Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU) e Triagem Visual (Teste do “Olhinho”);
- f) Estar pareado ao grupo experimental quanto ao gênero, idade cronológica e nível sócio econômico, por meio do Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (CCSB, 2011).

Os responsáveis legais dos participantes foram instruídos quanto aos objetivos do estudo e convidados a assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após a assinatura do TCLE, os procedimentos de avaliação foram iniciados.

Observação: Durante a busca ativa de indivíduos para a participação neste estudo foi encontrado somente três indivíduos do gênero masculino. Decidiu-se, então, que o trabalho só seria realizado com indivíduos do gênero feminino, pois os meninos eram nascidos prematuros e dois deles de muito baixo peso.

Após cumprido os critérios de inclusão, o grupo experimental (GE) foi composto por 15 crianças do gênero feminino com diagnóstico de HC e tratadas desde o período neonatal. O grupo comparativo (GC) foi composto por 15 crianças, do gênero feminino, típicas, sem alterações metabólicas, pareadas quanto à idade cronológica e nível socioeconômico.

Casuística

A proposta inicial deste estudo era a participação de 30 indivíduos com Hipotireoidismo Congênito, diagnosticados no período neonatal, na faixa etária de 36

a 71 meses. Foram feitos 96 contatos telefônicos de familiares de crianças com HC que realizavam o acompanhamento no Laboratório de Screening Neonatal da APAE-Bauru.

Destes, 14 não cumpriram o critério de diagnóstico e início do tratamento antes do terceiro mês, 07 não apresentaram adesão ao tratamento, após a interrupção do serviço de atendimento do Laboratório de Screening Neonatal da APAE- Bauru; 09 não aceitaram participar, 11 apresentavam outras alterações genéticas e neurológicas (exemplo, Síndrome de Down, paralisia cerebral, deficiência intelectual, hidrocefalia e outros), 40 não foi possível o contato telefônico (estes contatos telefônicos referem-se a pacientes de Bauru e, principalmente, da região, que realizavam o acompanhamento do HC no Laboratório de Screening Neonatal para alterações do metabolismo da APAE-Bauru) e 15 aceitaram participar do estudo. Analisando os dados dos prontuários dos 40 indivíduos que não foram localizados, verificou-se que 57,5% destes não passariam pelos critérios de inclusão.

Procedimentos de avaliação:

Inicialmente o familiar respondeu um questionário contendo informações a respeito do histórico de seu filho(a). Este continha informações quanto à gestação, ao desenvolvimento neuropsicomotor e o histórico do diagnóstico e tratamento do HC (para o grupo experimental). Foi solicitado aos pais das crianças com HC que trouxessem informações sobre a vida acadêmica e informações quanto ao nível de TSH, T₄ total e T₄ livre, principalmente o primeiro e o último exames.

Cabe ressaltar que as sessões de avaliação foram individuais, agendadas de acordo com a disponibilidade da família. Os testes foram aplicados em duas sessões. Na primeira foi realizada a avaliação do nível intelectual, com duração, aproximadamente, de 1 hora e 30 minutos, com profissional habilitado. Caso esse participante apresentasse QI superior a 70, seria marcada a próxima sessão. Os outros testes foram realizados em uma única sessão, com duração aproximada de 1

hora e 30 minutos, porém era realizado um intervalo de 20 minutos para a criança descansar.

Os participantes foram submetidos aos seguintes procedimentos, seguindo a mesma ordem para todos eles:

Avaliação de nível intelectual

Todos os participantes foram submetidos à avaliação psicológica para ser estabelecida a idade mental. O instrumento utilizado foi a nova versão do teste Stanford-Binet, adaptado por Terman e Merrill (1975), aplicado por profissional habilitado da área da Psicologia. Esse instrumento fornece informações a respeito da Idade Mental (IM) em meses, conforme o desempenho obtido. A partir do escore obtido na IM, divide-se pela idade cronológica e multiplica-se por 100, estabelecendo o Quociente Intelectual.

Observação do comportamento comunicativo OCC (FERREIRA, 2010)

Em ambiente estruturado e em situações semi-dirigidas, os participantes realizaram uma sessão com atividades lúdicas e interativas, nas quais foram oferecidos objetos concretos com o objetivo de verificar suas ações e interações. Estas situações foram filmadas para posterior análise. Neste procedimento foram analisadas as habilidades comunicativas dos participantes, as quais englobam habilidades dialógicas e conversacionais, funções comunicativas, meios de comunicação, contextualização da linguagem, compreensão verbal, formas de manipulação e uso funcional dos objetos, simbolismo, organização do brincar e imitação. Foram analisadas 27 categorias: Interação com avaliadora (IA); Intenção comunicativa (IC); Contato ocular (CO); Produções Oraís (PO); Produção de Palavras (PP); Produção de Frases (PF); Uso de Gestos (UG); Respeito à Troca de Turno (TT); Início Turno (IT); Participação em Atividade Dialógica (AA); Manutenção diálogo (MD); Narrativa (NA); Sequência Lógico Temporal (LT); Compreensão Situações Concretas (CC); Compreensão Situações Abstratas (CA); Realização de ordens simples (RS); Realização ordens complexas (RC); Brincar simbólico (BS); Exploração de Objetos (EO); Funcionalidade de Objetos (FO); Tempo de atenção (TA); Interesse por Brinquedos (IB); Função de informar (FI); Função de protestar (FP); Função de solicitar (FS); Função de oferecer (FO); Função de Imitar (IM).

Estas categorias de análise do comportamento comunicativo foram calculadas com o seguinte critério: 0 - não apresentou; 1 - apresentou em situações restritas de interesse próprio; 2 - apresentou em qualquer situação.

Para o tratamento estatístico foi realizada a somatória das categorias de análises obtidas após a análise das filmagens. Considerando o total de itens e critérios de análise a somatória máxima é de 54 pontos.

Teste de Screening de Desenvolvimento DENVER II (Denver-II) (FRANKENBURG et al., 1992)

Trata-se de uma escala de triagem do desenvolvimento que verifica o desempenho nas seguintes habilidades: pessoal-social (P-S), linguagem (LG), motor fino-adaptativo (MFA) e motor grosso (MG), com 125 itens distribuídos para este fim. Sua aplicação é realizada de modo lúdico, por meio de testagem direta das habilidades, da observação do comportamento e da consideração do histórico relatado pelos pais. Na aplicação, calcula-se a idade da criança em meses e, em seguida, é traçada uma linha vertical no protocolo específico do teste. Aplicam-se os procedimentos relativos a essa faixa etária para todas as áreas. Devem-se verificar as habilidades que cruzam a linha da idade, que estão à direita da linha da idade até encontrar três “falhas” e que estão à esquerda até encontrar três “passa”. Os resultados são assim anotados: Avançado (AV): quando a criança passa na habilidade que ultrapassa totalmente a linha da idade; Passou (P): quando a criança desempenha adequadamente a atividade; Atenção (A) quando a linha da idade encontra-se na área azul da barra da prova a ser aplicada e a criança falha na atividade proposta; Falha (F): quando a criança falha em qualquer atividade proposta, podendo isto ser considerado atraso ou atenção; Atraso (Atr) quando a linha da idade ultrapassa a marca azul, e a criança não realiza ou se recusa a fazer a tarefa proposta; Não oportunidade (NO), se os pais relatarem que a criança não teve oportunidade para realizar a tarefa, devido a restrições dos cuidadores ou por outras razões; Recusa (R) se a criança se recusa a realizar a tarefa proposta. Após aplicação do instrumento foi traçada nova linha referente ao desempenho de cada

participante em cada uma das áreas avaliadas considerando as habilidades que o participante “passou”.

O resultado final foi interpretado segundo critérios do manual: Normal: quando a criança não apresenta nenhum “atraso” e, no máximo, uma “atenção”; Risco para atraso no desenvolvimento: quando apresenta duas ou mais “atenção” e/ou um ou mais “atraso”; Não testável: Marcações de “recusa” em um ou mais itens com a linha da idade completamente à direita ou em mais do que um item com a linha da idade na área 75% - 90%.

Após aplicação do instrumento foram traçadas novas linhas referentes ao desempenho de cada participante para área avaliada, levando-se em consideração a última habilidade que a criança realizou com êxito. Dessa forma, se obteve quatro linhas de desempenho correspondentes a cada habilidade: pessoal-social, motora fina-adaptativa, linguagem e motora grossa.

Cabe ressaltar que para aplicação deste instrumento, os autores deste projeto realizaram o treinamento de aplicação com a Ms Greyce Kelly da Silva, que é a única fonoaudióloga brasileira, que fez o treinamento na Universidade de Colorado (EUA), com Dra Beverly Bresnic e Dr Frankenburg e é instrutora autorizada pelos autores para realizar o treinamento de aplicação deste instrumento no Brasil. A referida fonoaudióloga foi orientanda do Programa de Mestrado em Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru – USP.

Teste de Vocabulário por Imagem *Peabody* – TVIP (DUNN et al., 1986).

Este instrumento tem por objetivo verificar o desenvolvimento lexical, no domínio receptivo, de sujeitos entre dois anos e seis meses até dezoito anos de idade, fornecendo informações objetivas e precisas sobre o vocabulário receptivo-auditivo em uma ampla variedade de áreas. O teste é organizado de acordo com um modelo de múltipla escolha. Não requer que o examinado leia, escreva ou vocalize. A tarefa do examinado é selecionar a alternativa que melhor representa a palavra falada pelo examinador. O TVIP é utilizado para completar informações sobre o aproveitamento escolar e inteligência verbal. É também indicado para avaliar o nível de desenvolvimento da linguagem receptiva em pré-escolares e em crianças ou adultos que não leem e que não escrevam e que não falem. Na análise dos dados foram consideradas as regras propostas no manual de instruções do teste, para o estabelecimento da base e do teto das respostas. Para a base, são consideradas

oito respostas corretas consecutivas mais altas, e o teto, oito respostas consecutivas mais baixas, que contêm seis erros não consecutivos. Assim, a pontuação direta é obtida por meio da subtração do número total de itens solicitados e o número de erros, ou seja, considerando a margem crítica. Para obter a pontuação *Standard* (ou derivada), foram utilizadas as tabelas de normas para converter a pontuação obtida na margem crítica, derivadas do apêndice A do manual do examinador. Os resultados individuais são classificados em: baixa inferior, baixa superior, baixa, média, alta, alta inferior e alta superior.

Caracterização da Casuística

GE e GC foram constituídos por 100% dos participantes do gênero feminino. A idade cronológica variou de 36 a 71 meses. O tipo de escola foi exclusivamente escola pública, a escolaridade variou de Jardim I ao Pré em ambos os grupos.

Quanto à escolaridade materna do GE, 26,66% tinham Ensino Médio completo, 20% Ensino Médio Incompleto, 26,66% Ensino Fundamental Completo e 26,66% Ensino Fundamental Incompleto.

No GC, 33,33% tinham Ensino Médio completo, 20% Ensino Médio Incompleto, 26,66% Ensino Fundamental Completo e 20% Ensino Fundamental Incompleto.

O nível socioeconômico dos participantes de GE e GC foram distribuídos entre as classes sociais B1 (26,66%), B2 (53,33%) e C1 (20%) (CCSB, 2011).

A idade dos participantes do GE no retorno do primeiro laudo diagnóstico para HC variou do 8º ao 20º dia de vida (média de 11,6 dias); e o tempo de início para o tratamento variou de 15 a 58 dias (média de 35,2 dias). Cabe ressaltar que todos os participantes realizaram o primeiro exame, entre o 2º ao 7º dia de nascimento, agendado pela Maternidade, cumprindo a Portaria do Ministério da Saúde (BRASIL, 2007).

O GC realizou o “Teste do Pezinho” entre o 3º ao 7º dia de vida, agendado ainda na maternidade, com o retorno de resultado negativo para alterações do metabolismo.

Quanto à medicação, 74% faziam uso do medicamento Puran, com dosagens variando entre de 25mg/dia a 75mg/dia e 26%; utilizavam Levoid, com dosagens variando entre 38mg/dia à 88mg/dia (dados relatados pelos familiares na época da avaliação).

Todos os participantes do GE apresentaram, no exame sanguíneo, níveis normativos do hormônio tireoidiano na época da realização deste estudo. Níveis normativos de TSH (entre 0,7 a 6,0 mUI/L e de T4 livre entre 0,7 – 1,5 ng/dL) foram verificados.

Com relação aos dados da anamnese, informados pelos pais ou responsáveis, o peso dos participantes ao nascimento variou de 2500g a 4075g, com média de 3026g; a estatura ao nascimento variou de 46,5 cm a 51 cm, com média de 48 cm. Do total de participantes, 60% nasceram de parto normal e 40% nasceram de parto cesariana;

Os pais do grupo GE relataram que 100% dos filhos apresentavam desatenção e 67% agitação ou hiperatividade; 80% relataram alterações no sono, como dormir pouco, sono agitado ou acordar várias vezes durante a noite e 27% relataram que seus filhos eram extremamente apáticos até os terceiro mês de vida, dormindo por mais de 18 horas ao longo do dia e, muitas vezes, não acordando nem para mamar.

No GE, o equilíbrio cervical variou de 3 meses à 5 meses (média de 3,9 meses); o sentar sem apoio variou de 6 meses à 9 meses (média de 7,2 meses); a marcha variou de 11 meses à 19 meses (média de 13,6 meses) e o surgimento das primeiras palavras ocorreu entre 12 meses à 24 meses (média de 14,6 meses).

Os participantes do GC apresentaram padrões normativos do desenvolvimento neuropsicomotor, ou seja, o equilíbrio cervical variou de 3 meses à 4 meses (média de 3,7 meses); o sentar sem apoio variou de 6 meses à 7 meses (média de 6,9 meses); a marcha variou de 10 meses à 13 meses (média de 12,9 meses) e o surgimento das primeiras palavras ocorreu entre 12 meses à 18 meses, com média de 13,1 meses.

Na avaliação do QI, por meio do Stanford-Binet, adaptado por Terman e Merrill (1975) verificou-se que o QI variou de 87 a 109 para o GE e de 100 a 108 para o GC.

Método Estatístico

Para a apresentação dos resultados referentes aos procedimentos aplicados, foram utilizados os valores de média, mediana, valor mínimo e valor máximo.

O tratamento estatístico foi realizado da seguinte forma, para a realização das análises:

- Aplicação do Teste “t” *Student*.

- Para análise quantitativa da comparação entre os grupos GE e GC na OCC;
- Para análise quantitativa da comparação entre os grupos GE e GC no TVIP;
- Para análise quantitativa da comparação entre os grupos GE e GC no Stanford-Binet;
- Para análise quantitativa da comparação entre os grupos GE e GC para todas as áreas testadas no Denver-II;

- Aplicação do Teste de Mann-Whitney

- Para análise qualitativa da comparação entre os grupos GE e GC no TVIP.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os valores de média, mínimo, máximo, desvio padrão, apresentados em porcentagem, e valores “p” na comparação entre os grupos GE e GC da Observação do Comportamento Comunicativo (OCC), por meio da aplicação do Teste “t” *Student*. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Tabela 1 – Resultados da OCC do GE em comparação com o GC

Grupo	Média	Min.	Máx.	Desvio Padrão	Valor de “p”
GE	45,5	28	54	8,0433	0,0210*
GC	51,2	43	54	3,9856	

*: Estatisticamente significativa

Na comparação do instrumento OCC houve diferença estatística significativa entre os grupos GE e GC. Cabe ressaltar que o GE não se comportou de forma homogênea, conforme pode ser verificado nos valores mínimo, máximo e desvio padrão.

O Gráfico 1 apresenta a comparação entre as médias dos participantes do GE e do GC, de cada item avaliado (1- Interação com avaliadora; 2- Intenção comunicativa; 3- Contato Ocular; 4-Produções orais (vocalizações); 5- Produção de palavras; 6- Produção de frases; 7- Uso de gestos (indicativos ou representativos); 8- Respeito à troca de turnos; 9- Início de turno; 10- Participação em atividade dialógica; 11- Mantém atividade dialógica; 12- Narrativa (espontânea/dirigida); 13- Sequência lógico-temporal; 14- Compreensão de situações concretas; 15- Compreensão de situações abstratas; 16- Realiza ordens simples; 17- Realiza ordens complexas; 18- Brincar simbólico; 19- Exploração de objetos; 20- Funcionalidade de objetos; 21- Tempo de atenção; 22- Interesse por brinquedos; 23- Informa; 24- Protesta; 25- Solicita; 26- Oferece; 27- Imita) com o instrumento OCC.

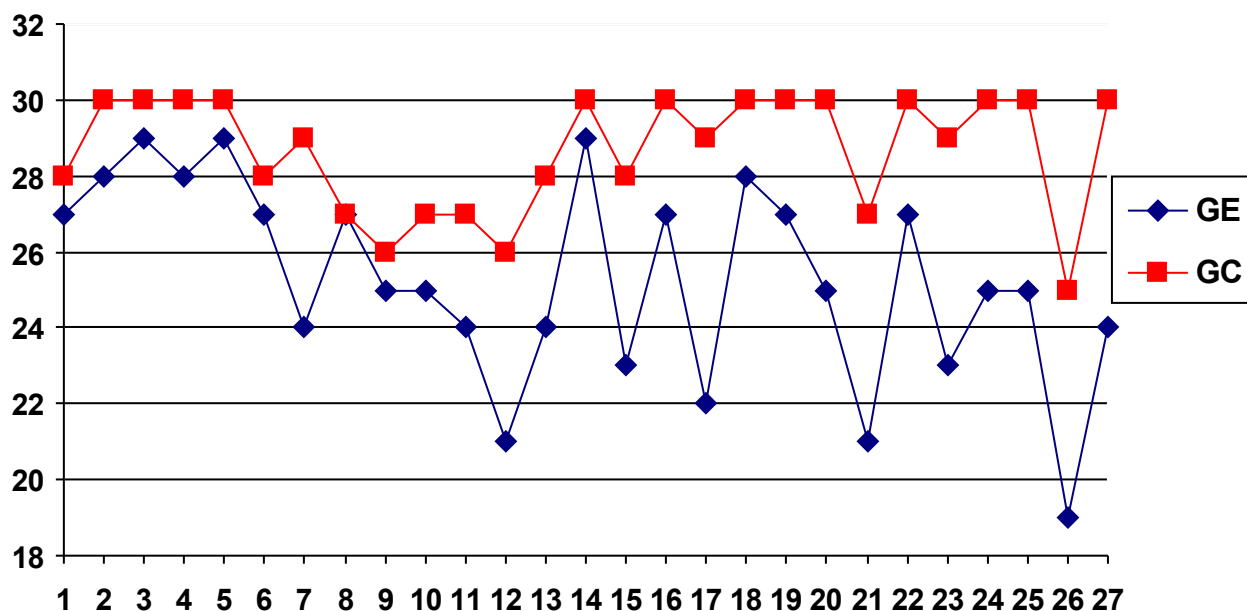


Gráfico 1 – Comparação entre GE e GC em cada item avaliado na OCC. 1- Interação com avaliadora; 2- Intenção comunicativa; 3- Contato Ocular; 4-Produções orais (vocalizações); 5- Produção de palavras; 6- Produção de frases; 7- Uso de gestos (indicativos ou representativos); 8- Respeito à troca de turnos; 9- Início de turno; 10- Participação em atividade dialógica; 11- Mantém atividade dialógica; 12- Narrativa (espontânea/dirigida); 13- Sequência lógico-temporal; 14- Compreensão de situações concretas; 15- Compreensão de situações abstratas; 16- Realiza ordens simples; 17- Realiza ordens complexas; 18- Brincar simbólico; 19- Exploração de objetos; 20- Funcionalidade de objetos; 21- Tempo de atenção; 22- Interesse por brinquedos; 23- Informa; 24- Protesta; 25- Solicita; 26- Oferece; 27- Imita.

Observa-se no Gráfico 1 que o GE obteve escores mais baixos do GC em 96,3% das categorias verificadas (exceto troca de turno). As categorias menos pontuadas pelo GE foram narrativa, compreensão de situações abstratas, realiza ordens complexas, informa, tempo de atenção e oferece.

A Tabela 2 apresenta os valores de média, mínimo, máximo, desvio padrão, apresentados em porcentagem, e valores “p” na comparação entre os grupos GE e GC no Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* (TVIP), por meio da aplicação do Teste “t” *Student*. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Tabela 2 – Resultados do TVIP do GE em comparação com o GC

Grupo	Média	Min.	Máx.	Desvio Padrão	Valor de "p"
GE	92,46	65	135	18,3570	0,0000*
GC	118,6	97	130	10,5672	

*: Estatisticamente significativa

Na comparação do instrumento TVIP houve diferença estatística significativa entre os grupos GE e GC.

A Tabela 3 apresenta os valores obtidos na comparação entre os grupos GE e GC da análise qualitativa do resultado do Teste TVIP, pelo teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 – Resultados da análise qualitativa do TVIP do GE em comparação com o GC

Grupo	Classificação						
	1	2	3	4	5	6	7
GE	6,67%	20%	20%	40%	6,67%	6,67%	0%
GC	0%	0%	0%	13,33%	80%	6,67%	0%

1= Baixa Inferior; 2= Baixa; 3= Baixa Superior; 4= Média; 5= Alta inferior; 6= Alta; 7= Alta Superior

Observa-se na Tabela 3 que 46,67% dos participantes do GE obtiveram resultados até a categoria baixa superior, 40% na média e somente 6,67% na alta inferior e 6,67% na categoria alta. No GC, 13,33% dos participantes apresentaram resultados na média, 80% na categoria alta inferior e 6,67% na alta.

A Tabela 4 apresenta os valores de média, mínimo, máximo, desvio padrão, apresentados em porcentagem, e valores "p" na comparação entre os grupos GE e GC do QI obtido na Escala Stanford-Binet, por meio da aplicação do Teste "t" *Student*. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Tabela 4 – Resultados do QI obtido na Escala Stanford-Binet do GE em comparação com o GC

Grupo	Média	Min.	Máx.	Desvio Padrão	Valor de "p"
GE	98	87	109	6,55163	0,0007*
GC	104,8	100	108	2,06559	

*: Estatisticamente significativa

Na comparação do QI obtido na Escala Stanford-Binet houve diferença estatística significativa entre os grupos GE e GC, apesar de todos os participantes terem obtido resultados de QI em índices normativos.

A Tabela 5 apresenta os valores de média, mínimo, máximo, desvio padrão, apresentados em valores correspondentes (em meses), de "p" na comparação entre GE e GC de todas as áreas testadas no Denver-II, por meio da aplicação do Teste "t" *Student*. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Tabela 5- Resultados do Denver-II no GE em comparação com o GC

Denver II	Grupo	Média	Mín.	Máx.	Desvio Padrão	Valor de "p"
Pessoal-Social	GE	61	36	71	10,81	0.322
	GC	64,1	50	71	5,30	
Motor Fino-Adaptativo	GE	64,8	49	72	10,21	0.097
	GC	70,8	60	72	3,36	
Linguagem	GE	58,6	50	68	5,85	0.000*
	GC	69,4	52	72	5,99	
Motor Grosso	GE	61,2	39	71	11,89	0.067
	GC	70,2	62	71	2,34	

*: Estatisticamente significativa

Na comparação do instrumento Denver-II houve diferença estatística significativa apenas para a área linguagem, entre os grupos GE e GC.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A literatura apresenta que a incidência do HC mais do que duplicou nos últimos anos (WASSNER, BROWN, 2015; VIGONE et al., 2015) e que este é o distúrbio endócrino pediátrico mais frequente (NASCIMENTO, 2011; ANJUM et al., 2014; VIGONE et al., 2015), afetando de duas a três vezes mais o gênero feminino (NASCIMENTO, 2011; MACIEL et al., 2011; MACIEL et al., 2013; AGRAWAL et al., 2015).

A casuística foi constituída por 15 crianças do GE e 15 crianças do GC sem alterações metabólicas, com idade variando de 36 a 71 meses (média 54,3 meses), todas do gênero feminino.

As dificuldades para fazer a coleta começaram com o fechamento do Centro de Referência - Programa de Triagem Neonatal - Teste do Pezinho da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru. Assim, conforme informado, todos os pacientes foram transferidos para outros Centros de Referência do estado de SP. Dessa forma, o serviço de Assistência Social da APAE-Bauru que fazia o serviço de busca ativa ficou inativo e não foi possível localizar para qual Centro de Referência os pacientes foram transferidos. Isto não só prejudicou a busca dos casos, mas também se verificou que muitos dos contatados saíram dos critérios de inclusão deste estudo, pois houve a descontinuidade do tratamento, não cumprindo o cronograma de atendimento previsto com a equipe médica, durante este período de transição. Verificou-se também que os exames para os casos novos não foram interrompidos, mas a continuidade do tratamento, dos indivíduos com HC diagnosticados e já em tratamento, sim. Esta é uma questão de saúde pública que deve ser analisada pelos gestores em saúde, pois, pelas características desta doença crônica, a descontinuidade do tratamento pode causar prejuízos para estes indivíduos, conforme apresentado nos manuais de normas técnicas do manejo desta doença e pesquisas realizadas (BRASIL, 2002; BRASIL, 2010; GROSSE, VLIET, 2011; NUPAD, 2012; SOUZA et al., 2013; KOMUR et al., 2013; AGRAWAL et al., 2015).

O tratamento de indivíduos com doenças crônicas é complexo, pois envolve múltiplas dimensões. Inicialmente, após o diagnóstico a família deve ser conscientizada do problema, de suas soluções ou formas de resolvê-las ou amenizá-las. Esta compreensão pode ser dolorosa ou difícil de assimilar, em um primeiro

momento, mas fundamental para o sucesso do tratamento. Muitas vezes, a família precisará de auxílios adicionais para este fim. Por outro lado, o acesso aos serviços de saúde, disponíveis, acolhedores e eficientes quanto aos recursos necessários para o tratamento de uma doença crônica, também são fundamentais para o sucesso do tratamento e prevenção dos efeitos deletérios previstos pela doença e dos efeitos secundários, causados no decorrer do manejo da doença.

Um dos aspectos de extrema importância no diagnóstico e tratamento do HC, iniciados precocemente refere-se à prevenção da deficiência intelectual, conforme a literatura (ALMACHE, 2003; SETIAN, 2007; KEMPERS et al., 2007; DIMITROPOULOS et al., 2009; NASCIMENTO, 2011; WHEELER et al., 2011; WHELEER et al., 2012; SLUIJIS et al., 2012; BARONE et al., 2013; KOMUR et al., 2013; ROVET, 2014; DIAZ, LIPMAN, 2014).

Neste estudo, o QI do GE variou de 87 à 109 (média 98) e do GC variou de 100 à 108 (média 104,8) (Tabela 4). É possível verificar que mesmo os indivíduos do HC tendo os escores do QI dentro de critérios normativos (conforme critérios de inclusão), as crianças do GE tiveram escores mais modestos do que o GC, neste quesito, verificado pela média do grupo experimental. A literatura aponta para esta questão, informando que o diagnóstico e o tratamento precoce são de extrema importância para a prevenção de deficiência intelectual nesta entidade clínica (KEMPERS et al., 2007; DIMITROPOULOS et al., 2009; WHEELER et al., 2011; SLUIJIS et al., 2012; KOMUR et al., 2013).

A literatura apresenta que crianças com HC podem ter seus resultados de testes cognitivos deprimidos em relação aos seus pares (GROSSE, VLIET, 2011; MUÑOZ et al., 2014). Além disso, um estudo apresentou que crianças com HC, mesmo não tendo deficiência intelectual, apresentam pontuação mais baixa quando comparadas com seus irmãos sem este tipo de alteração metabólica (ROVET, 2005).

Devido à grande participação dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento cerebral, quanto maior o período de insuficiência hormonal, maior a gravidade e extensão dos danos cerebrais e quanto antes se iniciar a reposição hormonal com levotiroxina, menos a criança será afetada (ALMACHE, 2003; ROVET, 2005; GRÜTERS, KRUDE, 2007; TORRESANI, 2014; ROVET, 2014; DIAZ, LIPMAN, 2014), apesar da possibilidade de sequelas para o desenvolvimento. Cabe

ressaltar, entretanto que com o diagnóstico precoce e o tratamento adequado pode-se erradicar a deficiência intelectual com esta etiologia.

No Brasil, a estratégia para a manutenção dos índices normativos dos hormônios tireoidianos é a criança frequentar o Centro de Referência para fazer análises sanguíneas periódicas e avaliações clínicas, de acordo com a sua idade cronológica, entretanto, a literatura aponta alguns trabalhos que realizam a Terapia Genética como uma forma mais fidedigna para a manutenção desses índices dentro do padrão da normalidade (SZINNAI, 2014; AGRAWAL et al., 2015). Os casos avaliados neste estudo não realizaram exames genéticos e as famílias não souberam informar a etiologia do HC de suas crianças. Apesar de previstos, os exames genéticos não são realizados como procedimento de rotina pelo SUS.

Outra estratégia para a verificação da saúde geral e da efetividade do tratamento é por meio da realização de exames neurológicos por imagens. No Brasil, os indivíduos com HC não realizam exames neurológicos por imagens como um procedimento de rotina. Estudos apontam a importância deste procedimento (ROVET, 1999; ROSE et al., 2006; BLASI et al., 2009; WHEELER et al., 2011). A justificativa para a realização de procedimentos de neuroimagem estrutural e funcional é a possibilidade de identificação de sítios no SNC que passaram por perda hormonal seletiva, o que poderia explicar a variabilidade das sequelas encontradas nas habilidades do desenvolvimento e também da possibilidade de reflexões em novas estratégias para o tratamento e reabilitação das sequelas secundárias desta doença metabólica.

Como critério de inclusão, a idade dos participantes do GE no diagnóstico (após o reteste) para HC variou do 8º ao 20º dia de vida, com média de 11,6 dias; e o tempo de início para o tratamento foi de 15 a 58 dias, com média de 35,2 dias.

Todos os participantes receberam o diagnóstico antes do 30º dia de vida, como preconiza o Ministério da Saúde (BRASIL, 2002; SOUZA, MACIEL et al., 2011; SOUZA et al., 2013), mas somente dois participantes (13,34% da casuística) conseguiram iniciar o tratamento antes de completarem um mês de vida, o que, também, é uma norma do Ministério da Saúde publicada na Portaria nº. 56, de 29 de janeiro de 2010 (BRASIL, 2010).

Quando os pais foram questionados quanto ao tempo de início do tratamento, que passou dos 30 dias de vida da criança, estes relataram a dificuldade para agendar transporte público no município para se locomoverem até o Centro de

Referência, além da dificuldade com suas rotinas pessoais. Além disso, alguns responsáveis não tinham telefone na residência e necessitavam de receber recado da Unidade Básica de Saúde, o que nem sempre era feito imediatamente a partir do contato do Centro de Referência. Isso pode ocorrer porque a partir do resultado positivo para HC, o Centro de Referência deve entrar em contato com a Unidade Básica de Saúde do município do paciente, para que esse localize a família e, após este contato é realizado o agendamento da consulta para acompanhamento no Centro de Referência, bem como agendado o transporte, que é cedido pela cidade de origem do paciente.

Infere-se que o fato dos participantes terem começado precocemente o tratamento com adesão (mesmo com este pequeno atraso), pode ter evitado a deficiência intelectual, mas não os efeitos deletérios do HC, como as dificuldades encontradas neste estudo, que serão relatadas abaixo.

Referente aos dados obtidos na anamnese quanto à gestação e desenvolvimento, no GE, 6,67% necessitaram ficar na incubadora ou na UTI neonatal; 6,67% tiveram alteração no ganho de peso e na estatura nos primeiros anos de vida; 13,34% apresentaram alteração no ganho de peso e 6,67% apresentaram alterações hormonais no período gestacional, porém realizaram tratamento mantendo-se nos níveis hormonais normativos. No GC, nenhuma criança nasceu prematura ou precisou ficar na incubadora ou UTI neonatal. Os pais das crianças deste grupo relataram que seus filhos tiveram ganhos de peso e crescimento dentro dos padrões normativos.

Alterações do crescimento pondero-estatural e retardo na maturação óssea fazem parte das sequelas previstas no HC, com a ausência ou redução dos índices hormonais ao longo do tempo (SOUZA et al., 2002; BENEVIDES et al., 2006; NAKAMIZO et al., 2007; NASCIMENTO, 2011; NUNES et al., 2013; KORKMAZ et al., 2014).

Com relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, 100% dos participantes do GC apresentaram desenvolvimento típico, para o qual foram considerados os seguintes marcos: equilíbrio cervical por volta dos três meses, sentar sem apoio por volta dos seis meses, marcha por volta dos doze meses (FORTI-BELLANI, CASTILHO-WEINERT, 2011) primeiras palavras por volta dos dezoito meses (BISHOP, 2002).

Os participantes do GE apresentaram equilíbrio cervical entre o 3º ao 5º mês (média de 3,9 meses), sentar sem apoio entre o 6º ao 9º mês (média de 7,2 meses), marcha entre o 11º ao 19º mês (média de 13,6 meses) e primeiras palavras entre o 12º ao 24º mês (média de 14,6 meses). Somente uma participante do GE apresentou escores nos marcos do desenvolvimento no desvio padrão subsequente.

Os resultados obtidos no desenvolvimento neuropsicomotor e linguísticos destas crianças pode ser um indicativo da efetividade do tratamento com a reposição hormonal, ou seja, pela média dos marcos do desenvolvimento verifica-se que estão em níveis normativos para os aspectos neuropsicomotores e linguísticos, mesmo que alguns estiveram com desvio padrão não próximos a estes índices.

Bongers-Schokking *et al.* (2000) relataram que os indivíduos com HC podem alcançar o desenvolvimento psicomotor normal com a reposição hormonal, independentemente da gravidade da doença. O estudo de Bargagna *et al.* (2006) apresentou resultados semelhantes. Entretanto, o estudo de Kempers *et al.* (2006) verificou alterações motoras no grupo de indivíduos com HC quando comparados ao grupo controle. As diferenças encontradas nos estudos podem estar relacionadas aos métodos de avaliação utilizados e/ou critérios de análises. Por exemplo, há instrumentos que verificam somente se a função motora está ocorrendo e outros que verificam como está ocorrendo, considerando critérios de mobilidade, coordenação e destreza motora.

As crianças foram avaliadas por meio da aplicação da Observação do Comportamento Comunicativo (OCC), Teste de Vocabulário por Imagem *Peabody* – TVIP, Teste de Screening de Desenvolvimento DENVER II (Denver-II) e Escala Stanford-Binet.

Na Observação do comportamento comunicativo (OCC) os participantes do GE obtiveram pontuação entre 28 a 54 pontos e as crianças do GC entre 43 a 54 pontos (Tabela 1). Isso mostra que, mesmo não tendo sido observado discrepância significativa entre os grupos, é possível identificar o menor índice de pontuação pelas crianças do GE (Gráfico 1), uma vez que ficou evidente a maior dificuldade pelos integrantes desse grupo em respeitar a troca de turno; iniciar turno; participar em atividade dialógica; manter diálogo; realizar narrativas; manter sequência lógico temporal; compreender situações abstratas; realizar ordens complexas, informar, oferecer e manter tempo de atenção nas atividades propostas.

Esses resultados encontrados corroboram a afirmação de Bargagna *et al.* (2000), de que as crianças com HC são de risco para alterações no desenvolvimento linguístico. A literatura refere que crianças e adolescentes com HC apresentam com mais frequência atraso para o início da linguagem oral, dificuldades de compreensão de linguagem, alterações articulatórias, fonológicas e morfosintáticas, vocabulário reduzido e dificuldade para nomeação (ROVET, 1999; BARGAGNA *et al.*, 2000; OERBECK *et al.*, 2003; BARGAGNA *et al.*, 2006; BLASI *et al.*, 2009; WHEELER *et al.*, 2012; CARREÓN-RODRIGUES, PÉREZ-MARTINEZ, 2012; SIMIC *et al.*, 2013). Além disso, alguns estudos mostram a dificuldade de atenção, memória, comportamentos de hiperatividade e agitação e dificuldades relacionadas ao sono (BONGERS-SCHOKKING *et al.*, 2005; OERBECK *et al.*, 2005; SLUIJIS *et al.*, 2008; GEJÃO *et al.*, 2009; TORRES *et al.*, 2004; SIMIC *et al.*, 2013; MUÑOZ *et al.*, 2014).

No GE, 100% dos pais se queixaram da desatenção dos filhos e 67% de agitação ou hiperatividade, que pode ser constatado durante as avaliações, na análise das filmagens. A ocorrência de déficits de atenção e hiperatividade são relatos frequentes em estudos que analisaram estas dimensões (SIMONS *et al.*, 2004; BONGERS-SCHOKKING *et al.*, 2005; OERBECK *et al.*, 2005; GEJÃO *et al.*, 2009; TORRES *et al.*, 2004; GROSSE, VLIET, 2011; SIMIC *et al.*, 2013; MUÑOZ *et al.*, 2014).

Desta casuística, 80% relataram alterações no sono, como dormir pouco, sono agitado ou acordar várias vezes durante a noite e 27% relataram que seus filhos eram extremamente apáticos até o terceiro mês de vida, dormindo por mais de 18 horas ao longo do dia e, muitas vezes, não acordando nem para mamar. Alterações da qualidade do sono são um dos sinais clínicos sugestivos desta alteração metabólica (NAKAMIZO *et al.*, 2007; SLUIJIS *et al.*, 2008; NASCIMENTO, 2011; NUNES *et al.*, 2013).

Com relação ao Teste de Vocabulário por Imagem *Peabody* (TVIP), o escore bruto dos participantes do GE variou de 65 a 135. Desses 6,67% apresentaram classificação baixa inferior, 20% baixa, 20% baixa superior, 40% média, 6,67% alta inferior e 6,67% alta. Os participantes do GC tiveram seus escores brutos variando de 97 à 130; destes 13,33% com classificação na média, 80% alta inferior e 6,67% alta (Tabelas 2 e 3). Diante disso, observa-se que, aproximadamente, 90% dos participantes do GE obtiveram classificação na média

ou abaixo da média esperada para sua idade cronológica, enquanto que 100% dos participantes do GC obtiveram sua classificação na média ou acima.

A literatura apresenta que o TVIP pode ser utilizado como uma medida de QI não verbal (DUNN et al., 1986), entretanto esta habilidade (vocabulário receptivo) envolve outras dimensões que devem ser observadas, ou seja, a aquisição do vocabulário também guarda relação com a vivência da criança nos diferentes ambientes sociais que frequentam e nas oportunidades oferecidas no intercâmbio desta criança com diversos interlocutores.

Nesse estudo, observa-se que o desenvolvimento lexical, no domínio receptivo, das crianças com HC, apresenta-se defasado quando comparados com os indivíduos sem esta alteração metabólica, mesmo o GE tendo desempenho heterogêneo.

A literatura aponta também que o nível socioeconômico e a escolaridade das mães têm influência no desenvolvimento e desempenho em tarefas que envolvem habilidades linguísticas e comunicativas, assim ter nível socioeconômico baixo também aumentam o risco de defasagem na aquisição e desenvolvimento da linguagem (BONGERS-SCHOKKING et al., 2000; BARGAGNA et al., 2006; DIMITROPOULOS et al., 2009). Nesse estudo teve-se o cuidado no controle dessa variável, uma vez que os grupos foram pareados pelo nível socioeconômico (CCSB, 2011). A escolaridade materna também foi observada, tanto como parte dos critérios socioeconômicos utilizados, quanto individualmente.

Os resultados do Denver-II mostraram que 100% dos participantes do GC apresentaram escores normativos para as quatro áreas verificadas por esse instrumento, enquanto que isto não ocorreu para o GE (Tabela 5). Os participantes do GE apresentaram escores mais modestos (indicado pela média e desvio padrão), indicando a situação de atenção, que representa risco para atraso no desenvolvimento. Cabe ressaltar também que o grupo não se comportou de modo homogêneo (verificado pelos valores máximos obtidos, nas habilidades avaliadas neste instrumento e desvio padrão).

Conforme este instrumento (FRANKENBURG et al., 1992) a atenção deve ser marcada quando a linha da idade cronológica encontra-se na área azul da barra da prova a ser aplicada e a criança falha naquela atividade específica proposta. Quanto às habilidades do desenvolvimento deste instrumento, os participantes do GE

tiveram as áreas de menor comprometimento, respectivamente, pessoal-social, motor fino-adaptativo, motor grosso e linguagem.

Apesar de que apenas na área da linguagem os resultados foram estatisticamente significantes, na comparação entre os grupos, a área motora grossa também carece revisão.

Na habilidade pessoal-social avaliam-se as reações pessoais da criança frente ao ambiente social que vivencia, quanto à realização, com independência, das tarefas cotidianas, envolvendo a organização dos estímulos, o manuseio, o traquejo social e a compreensão do contexto (FRANKENBURG et al., 1992).

As crianças dependem muito das oportunidades oferecidas pelo ambiente para desenvolverem suas habilidades, principalmente no que se refere à área pessoal-social. Na área pessoal-social também é valorizada a conquista da independência da criança para realizar tarefas do dia a dia como alimentar-se, lavar as mãos, escovar os dentes e autonomia no trato social (SILVA et al., 2011).

A literatura apresenta (MORALEDA-BARRENO et al., 2011) que há preocupação das famílias com a realização de atividades de vida diária de forma independente, principalmente aquelas nas quais as crianças realizam processos terapêuticos e orientações profissionais para este fim. Deve-se destacar, ainda, que no Denver-II, especificamente, nesta habilidade, os pais eram questionados quanto à realização das atividades de vida diária, como comer sozinho, vestir-se, ser capaz de escovar os dentes, entre outras. Assim, a criança recebia pontuação positiva se realizasse a atividade de vida diária, mesmo que sem perfeição. Muitas mães relataram que apesar da criança ser capaz de realizar atividades de vida diária, muitas destas atividades eram realizadas pelos familiares em alguns momentos, na correria do dia a dia.

Segundo MANCINI et al., 2002, a cultura brasileira tende a ser protecionista em relação aos cuidados da criança com alterações de saúde e no desenvolvimento. Déficits nestas habilidades podem ser observados devido à falta de prática em tarefas da rotina diária proporcionadas pelas ações familiares nos cuidados para a criança e pela criança.

Quanto ao manuseio, o traquejo social e a compreensão do contexto houve indicações de que os comportamentos desatentos e hiperativos interferiam nas atividades de vida diária, que eram contornadas com ajuda familiar.

O comportamento motor fino-adaptativo averigua a capacidade da criança quanto à organização dos estímulos, à percepção de relações, à decomposição do todo nas partes, sua reintegração e o uso destas habilidades nas tarefas cotidianas, utilizando atividades manuais (FRANKENBURG et al., 1992). No instrumento Denver-II era solicitado que a criança realizasse atividades como copiar linha vertical, copiar formas geométricas, desenhar de três a seis partes do corpo, entre outras. O critério deste instrumento neste quesito refere-se ao conceito e não a destreza, o que pode ter influenciado nos resultados das habilidades motoras (tanto motor grosso quanto motor-fino).

A possibilidade de atuação nas atividades de vida diária integram diversos sistemas e funções com interação do ambiente físico, social e emocional. Neste contexto, é importante que a criança possa realizar atividades com independência, visando desenvolver suas habilidades motoras de forma cada vez mais elaborada e coordenada. A aquisição do controle dos movimentos ocorre ao longo do tempo e em conjunto com a interação entre diversos estímulos.

A literatura relata déficits motores em crianças com HC referentes a atraso na inibição dos reflexos primitivos, alterações do equilíbrio e da coordenação motora grossa e fina, atraso para o início da marcha, movimentos associados e alterações do tônus muscular (BARGAGNA et al., 2000, OERBECK et al., 2003; SIMONS et al., 2004; BARGAGNA et al., 2006; HATIPOGLU et al., 2006; KEMPERS et al., 2006). Estes dados podem estar relacionados a alterações anatomofuncionais do SNC, conforme a literatura (NUNES, 2003; KEMPERS et al., 2006).

Por interferir na qualidade da exploração ambiental, nas possibilidades interativas e nas relações que a criança estabelece com o ambiente, o desempenho motor pode ter influenciado no desenvolvimento global das crianças, incluindo as habilidades linguísticas, cognitivas, sociais e de autocuidados (LAMÔNICA, 2004; KENDAL, 2005). As alterações de linguagem e cognição também podem ter influenciado as atividades cotidianas destas crianças, uma vez que uma área do desenvolvimento influencia na outra e todas devem funcionar de modo harmônico (LAMÔNICA, 2004; WEBSTER et al., 2005).

Com relação à área da linguagem do instrumento Denver-II, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. É importante ressaltar que o atraso de linguagem, mesmo que sutil, interfere nas relações que a criança estabelece com objetos, pessoas e eventos.

Há vasta literatura que tem por foco os efeitos do HC no processo de alfabetização (SIMONS et al., 2004; BONGERS-SCHOKKING et al., 2005; SIMIC et al., 2013), com a hipótese de que as crianças com HC, além de terem desempenho na linguagem oral abaixo do esperado, também apresentam déficits no processamento das informações, falhas de atenção e de memória (SIMONS et al., 2004; BONGERS-SCHOKKING et al., 2005; GEJÃO et al., 2009; GROSSE, VLIET, 2011; WHEELER et al., 2011; WHEELER et al., 2012; SIMIC et al., 2013). Estas habilidades são de extrema relevância para o processo de alfabetização, que pode ficar ainda mais comprometido, mas não se deve esquecer que o desenvolvimento destas habilidades inicia-se precocemente na vida da criança e tem caráter progressivo de desenvolvimento.

A diminuição do hormônio tireoidiano em qualquer fase da vida interferirá no funcionamento do SNC e, conseqüentemente, causará prejuízos no processamento de informações e o indivíduo poderá sofrer com as conseqüências dessas dificuldades ao longo de sua vida, nas atividades diárias, no processo de escolarização, nas suas habilidades sociais e nas decisões que fará no decorrer da vida, inclusive na adolescência e vida adulta, como na sua escolha profissional, por exemplo.

A manutenção das funções cognitivas e linguísticas ao longo da vida dos indivíduos com HC estarão na dependência dos níveis hormonais adequados, assim, a hipótese de que, mesmo na ausência da deficiência intelectual, as alterações hormonais tireoidianas podem provocar imaturidade cerebral em diferentes locais que podem ser determinantes para o desenvolvimento das funções complexas de linguagem. Pesquisas futuras com estudos longitudinais são necessárias para inferir as direções causais, subjacente ao curso de desenvolvimento de funções complexas da linguagem em indivíduos com HC.

Estudos observaram que crianças com HC ou com alteração no desenvolvimento tendem a apresentar habilidades de linguagem expressiva inferiores às receptivas (BARGAGNA et al., 2000; BARGAGNA et al., 2006; GEJÃO et al., 2009; LEITE, 2014; MUÑOZ et al., 2014; ANASTÁCIO-PESSAN et al., 2014).

As alterações de linguagem podem ter sido influenciadas pelas alterações cognitivas, muito comuns, nos indivíduos com HC. Pesquisas mostraram que crianças ou jovens com HC são considerados de risco para apresentarem alterações cognitivas, linguísticas, motoras e de comportamento (SOUZA et al., 2002;

ANDROVANDI, NUNES, 2004; ROVET, 2005; BARGAGNA et al., 2006; KEMPERS et al., 2006; KEMPERS et al., 2007; GEJÃO, LAMÔNICA, 2008; SLUIJIS et al., 2008; BLASI et al., 2009; DIMITROPOULOS et al., 2009; GEJÃO et al., 2009; SLUIJIS et al., 2012; KOMUR et al., 2013).

As alterações nas habilidades de linguagem observadas neste estudo e concordantes com a literatura (ROVET, 1999; BARGAGNA et al., 2000; OERBECK et al., 2003; BARGAGNA et al., 2006; BLASI et al., 2009; GEJÃO et al., 2009; CARREÓN-RODRIGUES, PÉRZ-MARTINEZ, 2012; WHEELER et al., 2012; SIMIC et al., 2013; ANASTÁCIO-PESSAN et al., 2014; LEITE, 2014; MUÑOZ et al., 2014) confirmam que as crianças com HC são de risco para alterações em diversas áreas do desenvolvimento e, principalmente na área da linguagem e, portanto, necessitam do acompanhamento longitudinal do desenvolvimento comunicativo.

É importante salientar que os participantes desse estudo, mesmo tendo apresentado esses comprometimentos não tinham sido encaminhados, para atendimento fonoaudiológico.

Diante do exposto, com os achados deste estudo, se torna evidente a importância do Fonoaudiólogo nos Programas de Triagem Neonatal credenciados pelo Ministério da Saúde. Ressalta-se, ainda, a atuação do Fonoaudiólogo com essa população de modo a prevenir, habilitar e reabilitar os distúrbios de comunicação, contribuindo para o trabalho em equipe a fim de promover saúde.

Além disso, a divulgação desses resultados auxiliará na conscientização da população sobre a necessidade de início imediato do tratamento para o HC e do acompanhamento adequado e longitudinal das possíveis alterações que esta alteração metabólica provoca.

Salienta-se que futuros estudos deverão acompanhar o desenvolvimento global de crianças com HC, de modo longitudinal, de tal forma a contribuir para a prevenção de alterações comunicativas e de aprendizagem.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Com os achados encontrados nesse estudo foi possível concluir que as crianças com HC apresentaram desempenho quanto às habilidades comunicativas estatisticamente significante inferior quando comparados com as crianças sem alterações metabólicas, destacando maior dificuldade em respeitar a troca de turno; iniciar turno; participar em atividade dialógica; manter diálogo; realizar narrativas; manter sequência lógico temporal; compreender situações abstratas; realizar ordens complexas, informar, oferecer e manter tempo de atenção nas atividades propostas.

Na comparação entre os grupos GE e o GC quanto ao desempenho motor grosso, motor fino-adaptativo, linguístico, pessoal-social e cognitivo houve diferença estatística significante apenas para a área linguagem. Observou-se menor comprometimento, respectivamente, nas áreas pessoal-social, motor fino-adaptativo e motor grosso.

Com relação ao nível cognitivo, ao comparar o desempenho entre o grupo com HC e o grupo de crianças sem alterações metabólicas observou-se diferença estatística significante.

Quando comparado o desempenho da linguagem receptiva do GE e do GC houve diferença estatística significante.

Os resultados desse trabalho confirmam os achados de vários estudos sobre a interferência do HC no desenvolvimento infantil, ressaltando que indivíduos com HC, mesmo diagnosticados e tratados precocemente, podem apresentar alterações motoras, comunicativas e cognitivas e esses prejuízos poderão afetá-los no decorrer da vida, inclusive nas habilidades escolares. Reitera-se que estudos longitudinais são importantes para acompanhar e prevenir essas alterações.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

[Agrawal P](#), [Philip R](#), [Saran S](#), [Gutch M](#), [Razi MS](#), [Agroiya P](#), [Gupta K](#). Congenital hypothyroidism. [Indian J Endocrinol Metab](#). 2015;19(2):221-227.

Almache ON. Hipotireoidismo congênito. *Pediatr*. 2003;5(2):93-9.

Anastacio-Pessan FL; Lamônica DAC. Hipotireoidismo congênito: influência para as habilidades linguísticas e comportamentais: estudo de revisão. *Rev. CEFAC*. 2014;16(6):1990-1996.

Androvandi C, Nunes MLT. Avaliação intelectual de escolares com hipotireoidismo congênito. *Aletheia*. 2004;20:55-64.

Anjum A, Afzal MF, Iqbal SM, Sultan MA, Hanif A. Congenital hypothyroidism in neonates. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(2):213-216.

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):243-249.

Bargagna S, Astrea G, Perelli V, Rafanelii V. Neurophysiatic outcome in patients with congenital hypothyroidism precautiously treated: risk factors analysis in a group of patients from Tuscany. *Minerva Pediatr*. 2006;58(3):279-287

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

Benevides AM, Lima CHV, Rocha CA, Corrêa ARR, El Husny AS, Fernandes-Caldato MC. Perfil epidemiológico de portadores de hipotireoidismo congênito. *Rev Paranaense Med*. 2006;20(3):23-26.

- Bishop D, Desenvolvimento da linguagem após lesão focal do encéfalo. *In*: Bishop D, Mogford K Desenvolvimento da Linguagem em Circunstâncias Excepcionais. Rio de Janeiro:Revinter. 2002. p.281-305.
- Blasi V, Longaretti R, Giovanettoni C, Baldoli C, Pontesilli, S, Vogni C, et al., Decrease parietal cortex activity during mental rotation in children with congenital hypothyroidism. *Neuroend.* 2009;89:56-65.
- Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Vernek PH, de MuinckKeizer-Schrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000;136(3):292-297.
- Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J.Pediatr.* 2005;147(6):768-774.
- Borges AR, Oliveira LQ, Colares PDT. A importância da triagem neonatal no diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito. *Estudos.* 2006;33(11/12):925-935.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. [Acesso em 19 de janeiro de 2009]. Disponível em URL: <http://www.saude.gov.br/sãs>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 56 de 29 de janeiro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hipotireoidismo Congênito. [Acesso em 23 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://dtr2010.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2010/GM/GM-56.htm>.
- Caldonazzo A, Fernandes P; Riech RS, Goto MMF, Baptistela MT, Guerra-Jr G, Marini SL, Souza-LI LD. Avaliação assistida em crianças com hipotireoidismo congênito. *Revista Psicopedagogia.* 2009;26(81):408-14

- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1768-1777.
- Cangül H, Doğan M, Sağlam Y, Kendall M, Boelaert K, Barrett TG, Maher ER. One Base Deletion (c.2422delT) in the TPO Gene Causes Severe Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(3):169-173.
- Carreón-Rodríguez, A, Pérez-Martínez, L. Clinical implications of thyroid hormones effects on nervous system development. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;9(3):644-9.
- Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? *Pediatr Res.* 2015;78(3):286-297.
- Corbetta C, Weber G, Cortinovis F et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol Oxf.* 2009;71:739-745.
- Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, Fitzgibbon M, Boran G, O'Mara S, Gibney J. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3789-3797.
- Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (CCSB). Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2011 [citado em 6 jun 2011]. Disponível em: www.abed.org.
- Dantas M, Miguel D, Pereira M, Toralles MB, Alves C. A importância da triagem neonatal no hipotireoidismo congênito: análise secundária de dados. *Gazeta Med Bahia.* 2006;76(3):82-87.
- Diaz A, Lipman Diaz EG. Hypothyroidism. *Pediatr Rev.* 2014 Aug;35(8):336-347.

Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009;65(2):242-248.

Dunn LM, Padilla ER, Lugo de, Dunn LM. Teste de Vocabulário em Imagens Peabody (Peabody Picture Vocabulary Test), adaptação Hispano-americana. Espanha: Circle Pines: American Guidance Service, 1986.

Ferreira AT. Vocabulário receptivo e expressivo de crianças com síndrome de Down; Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) - Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo, Bauru, 2010. 136 p.

Ferreira, LO, Relvas, RC, Ramalho, MSSC, Ronchi, CMSG, Perillo, VCA, Rodrigues, LCB. Manifestações fonoaudiológicas relatadas por pais de crianças com hipotireoidismo congênito. *Rev Soc Bras de Fonoaudiologia* 2011;16(3):317-322.

Forti-Bellani CD, Castilho-Weinert LV. Desenvolvimento motor típico, desenvolvimento motor atípico e correlações na paralisia cerebral. *In: Forti-Bellani CD, Castilho-Weinert LV. Fisioterapia em Neuropediatria.* Curitiba: Omnipax; 2011. p. 1-22.

França SN, Domingos MT. Triagem Neonatal do hipotireoidismo congênito: novas conquistas. *Novos desafios. Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(4):579-580.

Frankenburg WK, Doods J, Archer P, Bresnick B, Maschka P, Edelman N et al. *Denver II Training Manual.* Denver: Denver Developmental Materials; 1992.

Gejão MG, Lamônica DAC. Habilidades do desenvolvimento em crianças com hipotireoidismo congênito: enfoque na comunicação. *Pro-Fono Rev.* 2008;20(1):25-30.

Gejão MG, Ferreira AT, Silva GK, Anastácio-Pessan FL, Lamônica DAC. Communicative and psycholinguistic abilities in children with phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Appl Oral Sci.* 2009;17:69-75.

- Gilbert ME, Rovet J, Chen ZP, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: Prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*, 2011;1311:1–11.
- Grob LF, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Revista Chilena de Pediatría*. 2012;83(5):482-491.
- Grosse SD, Vliet GV. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child*. 2011;96:374-379.
- Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2007;68(5):107-111.
- Hatipoglu N, Kurtoglu S, Keskin M, Kendrici M. An occasional side effect in the treatment of congenital hypothyroidism: Hair loss. *Eur J Pediatr*. 2006;165:50-51.
- Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MD. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):680-685.
- Kempers MJE, Van der Sluijs Veer L, Nijhuis-Van der Sander MWG, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):418-424.
- Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, 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):919-924.
- Kendal L. Social economic and environmental influences on disorders of hearing, language and speech. *J Commun Disord*. 2005;38(1):261-262.

- Koch R. Maternal Phenylketonuria: the importance of early control during pregnancy. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):114-118.
- Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Erdogan S. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley III. *Brain & Development*. 2013;35:392-397.
- Korkmaz L, Akın MA, Güneş T, Daar G, Baştuğ O, Yıkılmaz A, Kurtoğlu S. Unusual course of congenital hypothyroidism and route of the L-thyroxine treatment in a preterm newborn. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):177-179.
- Kühnen P, Turan S, Fröhler S, Güran T, Abali S, Biebermann H, Bereket A, Grüters A, Chen W, Krude H. Identification of PNDRLN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):169-176.
- Lamônica DAC. Linguagem na Paralisia Cerebral. *In*: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limonge SCO. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 2004. p. 967-976.
- Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco V, Arufe MC, Rey FE, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003;11(7):1073-1082.
- Leite APD. Avaliação Vocal e Fonológica de Crianças com Hipotireoidismo Congênito. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014. 166p.
- Ludueña MP, Prada EMG, Sândi KP. Hipotireoidismo congênito: a propósito de um caso. *Rev Soc Bol Ped*. 2002;41(1):11-14.
- Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009;25(2):445-454.

Maciel LMZ, Castro AS, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Ribeiro PKR, Nascimento ML, Marini SL, Nesi-França S, Vieira SSE. Hipotireoidismo Congênito. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. 2011. Disponível em:

<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/hipotireoidismocongenito.pdf>

Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, Nesi-França S, Vieira SSE. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3):184-192.

Mancini MC, Fiúza PM, Rebelo JM, Magalhães LC, Coelho ZAC, Paixão ML et al. Comparação do desempenho de atividades funcionais em crianças com desenvolvimento normal e paralisia cerebral. Arq. Neuropsiquiatr. 2002;60(2-B):446-452.

Moraleda-Barreno E, Romero-López M, Cayetano-Menéndez MJ. La prueba de cribado del inventario de desarrollo de Battelle para la detección precoz de alteraciones del desarrollo en parálisis cerebral. An Pediatr (Barc). 2011;75(6):372-379.

Muñoz MB, Dassie-Leite AP, Behlau M. Alterações fonoaudiológicas em crianças com hipotireoidismo congênito: Revisão crítica da literatura. Rev. CEFAC. 2014;16(6):2006-2014.

Nakamizo M, Toyabe S, Asami T, Akazawa K. Mental development of infants with congenital hypothyroidism: A longitudinal study. Clin pediatr (Phila). 2007;46(1):53-8.

Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. Pediatr. Neurol. 2015;52(4):373-382.

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

Nunes MT. Hormônios tireoidianos: mecanismo de ação e importância biológica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(6):639-643.

Nunes AKC, Wachholz RG, Rover MRM, Souza LC. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(5).

NUPAD, Ministério da Saúde: Protocolo de tratamento e acompanhamento clínico de crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. 2012. [Acesso em 22 de janeiro de 2013]. Disponível em: http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?page_id=2184

Oerbeck B, Sunder 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):923-930.

Oerbeck B, Sunder K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose throxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child.* 2005;90:132-137.

Porterfield SP, Hendrich, CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: current perspectives. *Endocr Rev.* 1993;14(1):94-106.

Ramos HE, Nesi-França S, Maciel RM. New aspects of genetics and molecular mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:1403-1415.

Rose SR, Browm RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatr.* 2006;177(6):2290-2303.

Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatr.* 2005;115(1):52-57.

Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev.* 2014;26:26-43.

- Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr.* 2007;83(5):209-216.
- Silva NDS, Lami-Filho F, Gama MEA, Lami ZC, Pinheiro AL, Silva DN. Instruments of evaluation of child development of premature newborns. *J Hum Dev.* 2011;21(1):85-98.
- Simic N, Khan S, Rovet J. Visuospatial, visuoperceptual, and visuoconstructive abilities in congenital hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013;19(10):1119-1127.
- Sluijs VL, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuis MA. Quality of life, developmental milestone, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening, *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2654-2661.
- Sluijs VL, Kempers MJ, Wiedjik 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):633-640.
- Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Educational progress, behavior, and motor skills at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 2004;77:219-222.
- Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc Saúde Colet.* 2002;7(1):129-137.
- Souza MAR, Beserra ICR, Guimarães MM. Hipotireoidismo na criança. *Pediatr. mod.* 2013;49(11):416-426.
- Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev.* 2014;26:60-78.

Terman LM, Merrill MA. Medida de la Inteligencia: Método para el empleo de las pruebas del Stanford- Binet. Madrid: Espasa-Calpe. 1975.

Torres AO, Pías NC, Rodríguez CM, Gesen CP, Martínez FC, Acosta C et al. Atención sostenida en niños en edad escolar con hipotireoidismo congénito. Rev. Cuba Endocrinol. 2014;15(2).

Torresani T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. Endocr Dev. 2014;26:44-9.

Triantafyllou P, Katzos G, Rousso I, Zafeiriou D. Neurophysiologic evaluation of infants with congenital hypothyroidism before and after treatment. Acta Neurol Belg. 2014;23.

Trumpff C, Vanderfaeillie J, Vercruyssen N, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vandevijvere S. Protocol of the PSYCHOTSH study: association between neonatal thyroid stimulating hormone concentration and intellectual, psychomotor and psychosocial development at 4-5 year of age: a retrospective cohort study. Arch Public Health. 2014;72(1):27.

Van Vliet G, Deladoëy J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. Endocr Dev. 2014;26:50-9.

Vigone MC, Di Frenna M, Weber G. Heterogeneous phenotype in children affected by non-autoimmune hypothyroidism: an update. J Endocrinol invest. 2015;38(8):835-840.

Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(5):407-412.

Webster RIMBS, Fracp MSC, Majnemer A, Plat OT, Shevell MS. Motor function at school age in children with a Preschool diagnosis of development impairment. *J Pediatr*. 2005;46(1):80-5.

Wertzner HF. Fonologia. *In*: Andrade CRF, Béfi-Lopes DM, Fernandes FDM, Wertzner HF. ABFW – Teste de linguagem infantil: nas áreas de fonologia, vocabulário, fluência e pragmática. São Paulo: Pró-Fono; 2000.

[Wheeler SM](#), [Willoughby KA](#), [Mc Andrews MP](#), [Rovet JF](#). Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):1427-1434.

Wheeler SM, Mc Andrews MP, Sheard ED, Rovet J. Visuospatial associative memory and hippocampal functioning in congenital hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(1):49-56.

Yang R, Gao W, Li R, Zhao Z. Effect of Atomoxetine on the Cognitive Functions in Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children with Congenital Hypothyroidism: A Pilot Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(8).

Zoeller T. Editorial: local control of the timing of thyroid hormone action in the developing human brain. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89(7):3114-3116.

