

AVALIAÇÃO DAS DISFUNÇÕES DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN: REVISÃO DE LITERATURA

*ÉVALUATION DU DYSFONCTIONNEMENT DES HORMONES THYROÏDIENNES CHEZ LES
PATIENTS TRISOMIQUES: REVUE DE LA LITTÉRATURE*

Andressa Alves Silva¹⁶
Aimê Taís Estevão¹⁷
Nádia Araújo Dias¹⁸
Andriely Lucas Lima e Silva¹⁹

RESUMO

Os hormônios tireoidianos desempenham diversas funções no organismo, por meio de sua atividade no coração, fígado, rins e, em especial, no Sistema Nervoso Central (SNC), participam da mobilização e diferenciação neuronal, sinaptogênese, produção e secreção de neurotransmissores, dentre outros. A Síndrome de Down (SD) é uma doença ocasionada por uma alteração no cromossomo 21, conhecida como trissomia do cromossomo 21. A pessoa com essa síndrome apresenta características e alterações metabólicas que implicam no seu desenvolvimento. O hipotireoidismo é uma das alterações endócrinas-metabólicas encontradas em pacientes com SD e gera repercussões sistêmicas, agravando ainda mais o desenvolvimento bem como o crescimento das crianças com SD. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica do tipo descrita com análise de dados indutivos no intuito de elucidar assim como enriquecer a literatura acerca desse tema, uma vez que são escassos os estudos que correlacionam SD com alterações nos hormônios tireoidianos. Portanto, do assunto haverá melhor entendimento bem como correlação dos sujeitos com SD e suas alterações hormonais tireoidianas, uma vez que, um diagnóstico preciso e rápido é essencial para prevenir danos mais severos oriundos principalmente do hipotireoidismo.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Alterações Hormonais. Metabolismo. Hipotireoidismo. Hormônios Tireoidianos.

ABSTRACT

Thyroid hormones perform various functions in the body, through their activity in the heart, liver, kidneys and, in particular, in the Central Nervous System (CNS), they also participate in the mobilization and differentiation of neurons, synaptogenesis, production and secretion of neurotransmitters, among others. Down syndrome (DS) is a disease caused by a change in chromosome 21, known as chromosome 21 trisomy. The person with this syndrome has characteristics and metabolic changes that imply in its development. Hypothyroidism is one of the endocrine-metabolic alterations found in patients with DS and generates systemic repercussions, further aggravating the development and growth of children with DS. The goal of this study is to carry out a bibliographic review of the descriptive type with analysis of inductive data in order to elucidate as well as enrich the literature on this subject, since there are few studies that correlate DS with changes in thyroid hormones. Therefore, the subject will be better understood as well as the correlation of the people with DS and their thyroid hormonal alterations, since a precise and fast diagnosis is essential to prevent more severe damage mainly from hypothyroidism.

¹⁶ Acadêmica de Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis.

¹⁷ Acadêmica de Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis (aime.te97@gmail.com).

¹⁸ Acadêmica de Biomedicina pela Faculdade Quirinópolis (nadiaaraujodias1999@gmail.com).

¹⁹ Professora Ma. Esp. da Faculdade Quirinópolis, Mestre em Tecnologia de Alimentos (IGF) Esp. em Biomedicina Estética pela instituição Dom Alberto e INPOS. (drica_llucas@hotmail.com).

Keywords: Down Syndrome. Hormonal Changes. Metabolism. Hypothyroidism. Thyroid Hormones.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) apresenta graus variáveis de atraso, seja no desenvolvimento motor ou cognitivo, estando associada a outros fenótipos severos que apresentam elevada relação nessa síndrome. A anormalidade genética caracterizada na SD determina uma série de mudanças orgânicas, bem como um conjunto de sinais e sintomas apresentados por esses pacientes e o conjunto dessas alterações concomitante a exames de maior especificidade e sensibilidade (alterações oftalmológicas, digestório, endócrino, dentre outros) são manifestações que auxiliam em um bom diagnóstico (BENEVIDES *et al.*, 2016). Estudos relatam que um dos distúrbios metabólicos de maior prevalência em pacientes com SD é a obesidade, somada ao sedentarismo, hipotireoidismo e hiperlipemia (BENEVIDES *et al.*, 2016).

Uma das alterações endocrinológicas apresentadas pelos pacientes com SD são tireoidianas. A tireoide é uma glândula localizada na superfície central e inferior do pescoço responsável por sintetizar a triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e a calcitonina, substâncias que apresentam atividade em todos o sistema orgânico e são regulados por um sistema que envolve a glândula hipofisária, hipotalâmica. O eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano (HHT) é imprescindível para a regulação e monitoramento endócrino-metabólico para produção de energia para todos os tipos celulares (NUNES, 2003).

Os hormônios tireoidianos exercem papel fundamental no sistema nervoso central (SNC), pois participam da mobilização e diferenciação neuronal, simpatogênese, produção e secreção de neurotransmissores, mielinização, assim como na regulação da expressão de genes nas células neuronais (OLIVEIRA *et al.* 2002).

É imprescindível a aquisição de um conhecimento com significativa elevação acerca desta síndrome, uma vez que nesta contemporaneidade vem sendo notificada em uma maior causalidade. Segundo o Ministério da Saúde nas Diretrizes de atenção a pessoas com Síndrome de Down “no Brasil nasce uma criança com SD a cada 600 e 800 nascimentos, independente de etnia, gênero ou classe social” (BRASIL, 2013,

p. 9). Atualmente as pessoas com SD apresentam uma expectativa de vida mais elevada e com maior qualidade, uma vez que foram pesquisadas diversas formas de

tratamento para possibilitar uma vivência melhor, bem como a interação dessas pessoas com a comunidade.

Uma série de estudos já foram realizados sobre a SD e suas alterações metabólicas, no entanto, pesquisas sobre a relação dos hormônios tireoidianos bem como sua repercussão no desenvolvimento de pacientes com SD ainda são escassos. Portanto, este estudo apresenta notória relevância para esclarecer e/ou enriquecer a bibliografia acerca deste assunto por meio de uma revisão sistemática.

1 HISTORIOGRAFIA DO TEMA

A Síndrome de Down é uma condição genética em decorrência de uma alteração na divisão celular no cromossomo 21 presente na espécie humana, tendo sido sua primeira descrição realizada pelo médico inglês Laungton Daut, em 1866, quando fez um relato e o intitulou "*observações sobre uma classificação étnica de idiotas*", assim o autor retratou as crianças com a síndrome como "idiotas congênitos e típicos mongóis". Esses conceitos caracterizaram a síndrome de mongolismo, enquanto os pacientes foram denominados de mongoloides (termo extinto a partir de 1960).

Em 1930, com Bleyer e Wavadeiberg, suspeitou-se que a síndrome estava associada à alteração cromossômica e, 50 anos mais tarde, Jerome Sejeune e Patrícia Lacobi observaram a trissomia de cromossomos 21. Em 1933 foram estabelecidos a translação e o mosaicismo como sendo as causas da síndrome, portanto o termo mongoloide passara a ser considerado uma ofensa étnica racial e, em 1960, foi extinta, prevalecendo a titulação Síndrome de Down, nome utilizado no universo científico (MOREIRA, EL-HANI, GUSMÃO, 2002).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A tireoide é uma glândula localizada na superfície central e inferior do pescoço (Figura 01) que sintetiza dois hormônios, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) além da calcitonina, tais substâncias apresentam uma relação íntima com a atividade metabólica. Estes podem aumentar a taxa metabólica em até 100%, elevando as reações de síntese proteica, enzimática, do número e tamanho das mitocôndrias nas células, além de proporcionar uma captação de glicose na célula de modo mais efetivo, aumentando a glicólise e a glicogênese bem como a disponibilidade de AGL para oxidação. O seu papel é

controlado pela glândula hipófise, localizada no cérebro, daí o termo “eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoídiano” (TORTORA, DERRICKSON, 2011).

A Tireoide atua em diversos órgãos tais com o coração, cérebro, fígado e rins. O eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoídiano (HHT) é imprescindível para a regulação e monitoramento endócrino-metabólico, além de possibilitar uma relação íntima com o metabolismo e controle fisiológico das condições do meio ambiente e a produção de energia (LOPES, 2002). O hipotálamo apresenta associação morfofuncional com a hipófise, ou seja, o hipotálamo produz hormônios que são armazenados na hipófise, sendo a relação entre ambos facilitada anatomicamente, uma vez que suas localizações são próximas, possuindo dependência fisiológica (TORTORA, DERRICKSON, 2011).

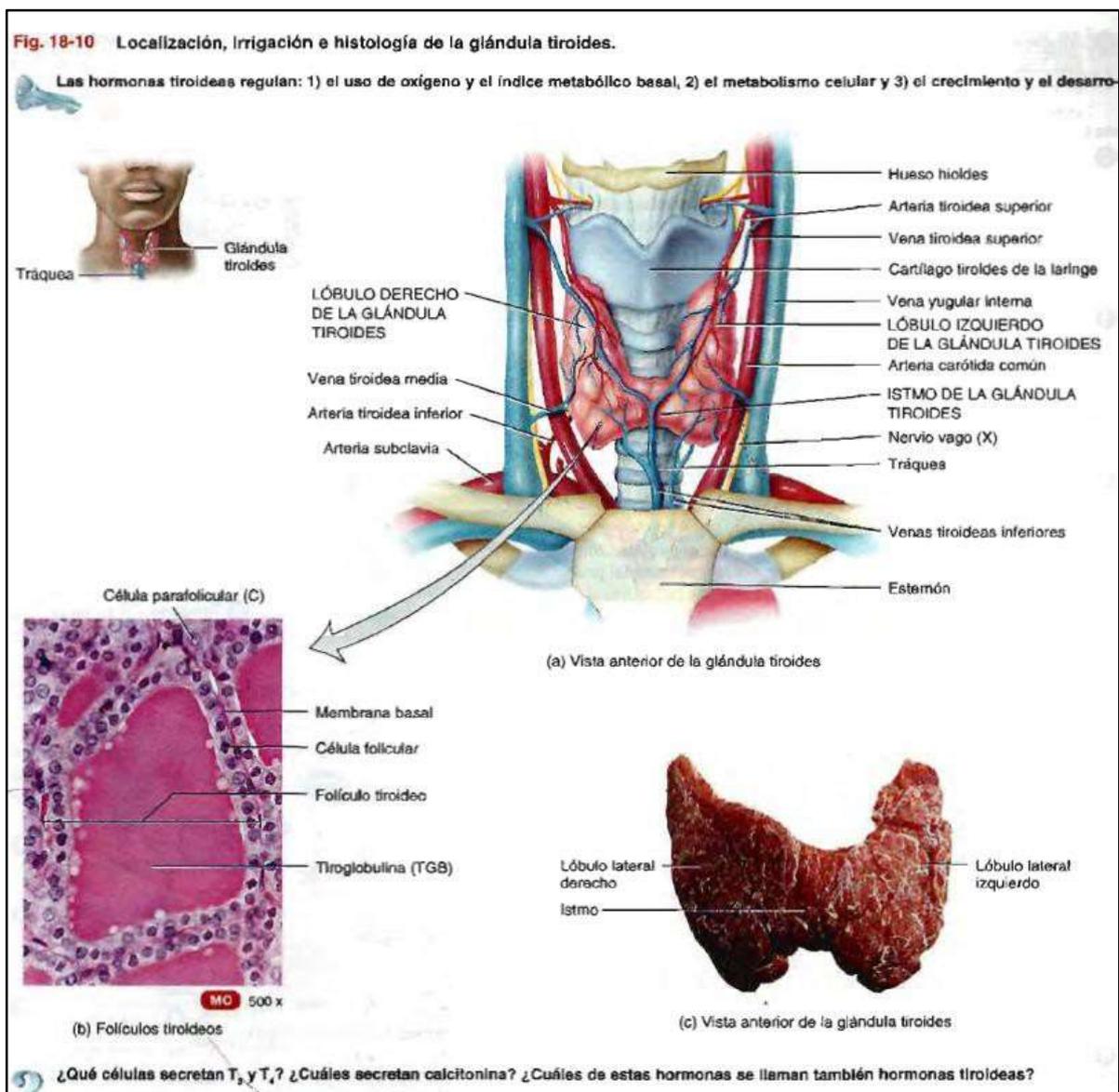
A ligação do hipotálamo com a hipófise anterior (adenoipófise) facilita a passagem dos neuro-hormônios sintetizados pelo hipotálamo para a circulação local. No sistema porta hipotalâmico-hipofisário carregam tanto os estímulos da liberação de hormônios da adenoipófise como também sua inibição. Os hormônios da adenoipófise são produzidos e secretados por célula endócrinas secretoras que formam este lobo anterior da hipófise (TORTORA, DERRICKSON, 2011).

Para que ocorra a produção dos hormônios tireoídianos, o hipotálamo libera o hormônio TRH (hormônio de liberação de tireotropina) que emite sinais para a síntese do TSH (hormônio estimulador da tireoide) pela hipófise que, por sua vez, estimula a liberação de T3 e T4 pela tireoide. Caso a tireoide não esteja funcionando normalmente o hipotálamo produz mais TSH no intuito de compensar qualquer *déficit* hormonal (NUNES, 2003).

Os hormônios produzidos pela tireoide (T3 e T4) são estimuladores metabólicos e sua produção e secreção são reguladas por um mecanismo de retroalimentação. Quando ocorre uma anomalia e/ou desregulação na tireoide originam-se alguns distúrbios como o hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença de Graves, tireoide de Hashimoto, bócio, síndrome de doença eutireoide, dentre outras manifestações clínicas. Apesar de citar os diversos tipos de alterações na glândula tireoide, no presente estudo, evidenciaram-se principalmente quadros de hipotireoidismo, uma vez que as pesquisas mostraram maior prevalência dessa disfunção em pacientes com SD, tendo em vista a importância da regulação das taxas hormonais dos níveis de TSH. Estudos recomendam que os pacientes realizem exame de mensuração do nível de TSH, o qual apresenta resultados elevados com valores entre 5,0 e 10,0 mU/L, e um T4 livre normal, entre 0.7–1.8 ng/dl (NUNES, 2003).

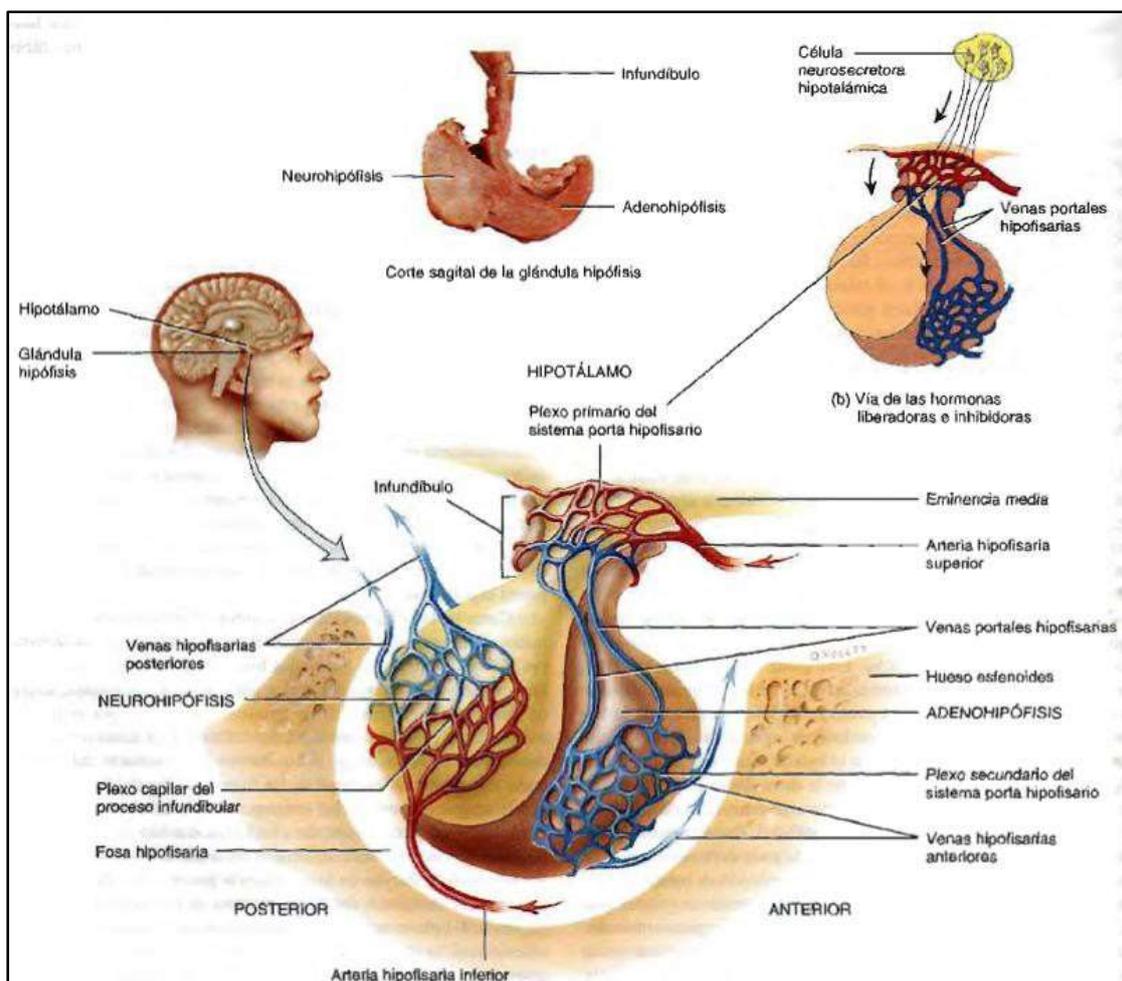
Há também para confirmação de diagnóstico de hipotireoidismo o exame de doseamento de determinados anticorpos anti-tireoidianos: Anticorpo tireoide peroxidase (TPOAc); Anticorpo tireoglobulina (TgAc); Anticorpo do receptor do hormônio estimulador da tireoide (TRAb), como os linfócitos T que podem definir patologias autoimunes contra a glândula da tireoide (SILVA, 2013). Em pacientes com SD o hipotireoidismo subclínico é a manifestação de maior prevalência e, neste caso, ocorre aumento de TSH com valores laboratoriais na faixa de 4,5 µg/ml, sendo o padrão 2,5 µg/ml, no entanto, pacientes com SD o hipotireoidismo subclínico não apresentam alteração de T₃ e T₄, (SILVA, 2013).

Figura 1: Glândula tireoide: corte histológico e localização



FONTE: Tortora e Derrickson (2011, p. 639).

Figura 2: Relação e localização hipotálamo e hipófise



FONTE: Tortora e Derrickson (2011, p. 630).

2.1 Caracteres inerentes à Síndrome de Down

O cariótipo compatível com trissomia do cromossomo 21 está intimamente correlacionado à idade reprodutiva, sendo mais propício em mulheres com idade mais avançada logo acima dos 35 anos. A trissomia pode apresentar uma elevada relação a erros na formação de quiasmas bem como no pareamento de cromossomos meióticos ou ainda relação com o decréscimo da seleção dos óvulos e embriões com aneuploidia (GUSMÃO *et al.*, 2003).

O diagnóstico da criança com Síndrome de Down pode ser detectado desde a vida intrauterina devido aos baixos níveis maternos de alfafetoproteínas, estriol, e elevados níveis de gonadotrofina coriônica ou mediante avaliação de ultrassonografia das pregas da nuca do feto. Mesmo que na clínica estes exames sejam utilizados por médicos para um

possível diagnóstico de SD não são definitivos para determinar se o paciente possui ou não a anomalia, sendo que o diagnóstico final é confirmado pela realização do cariótipo, seja por estudo em velocidade coriônica, intrauterina a partir da 9ª semana gestacional ou após nascimento caso haja suspeita clínica (GUIMARÃES, 2002).

Atualmente houve um elevado interesse relacionado às disfunções hormonais, bioquímicas e nutricionais apresentadas em pessoas com SD. Estes estudos visam elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença correlacionada à síndrome, assim como os fatores contribuintes para o comprometimento no desenvolvimento e crescimento. A SD é uma síndrome que, além de trazer vários caracteres que lhe são inerentes, ainda apresenta múltiplas comorbidades como cardiopatias com cerca de 37% dos pacientes, doenças hematológicas (21%), perda de audição entre 66 a 89%; crises convulsivas em 3 a 5%, entre outras doenças como distúrbios imunológicos que podem afetar órgãos endócrinos (pâncreas e tireoides) e não endócrinas (GUIMARÃES, 2002; MARQUES & MARREIRO, 2006).

No intuito de apresentar um desenvolvimento motor e neural sem comprometimentos em pessoas com SD estudos têm sido realizados demonstrando as alterações na função e metabolismo dos hormônios da glândula tireoidiana caracterizando quadros principalmente de hipotireoidismo. Além das alterações no metabolismo da glândula tireoidiana, estudos também demonstram que os referidos pacientes apresentam comprometimentos do sistema imunológico como diminuição das concentrações séricas de imunoglobulinas do sistema imunológico, alteração na maturação das células linfocitárias, disfunção no processo de quimiotaxia dos neutrófilos, deficiência parcial de proteínas presentes no sistema complemento, além de baixas concentrações plasmáticas de zinco, mineral este que apresenta notória atividade na regulação genética de diversas células. (PESSAN, 2014)

Tais deficiências e até mesmo inatividade acarretam aos pacientes com SD elevada tendência ao desenvolvimento de infecções repetidas bem como de doenças autoimunes como exemplo a tireoide autoimune, hipotireoidismo, patologias frequentes em pessoas com SD, os sintomas e sinais clínicos podem apresentar uma instalação gradual e podem não ser identificados rápida ou precocemente em pessoas com SD, uma vez que são sinais ou características semelhantes à própria síndrome. Portanto, ressalta-se a importância dos parâmetros laboratoriais que avaliem a função tireoidiana, pois estudos

relatam que pessoas com SD apresentam frequentemente uma diminuição da produção dos hormônios da tireoide, dosagem sérica elevada de hormônio estimulante da tireoide (TSH), além dos autos anticorpos contra a tireoide (MARQUES & MARREIRO, 2006, NISHIHARA *et al.*, 2006).

Salerno *et al.* (2016) preconizam que valores acima de 4,5 µg/ml configuram o hipotireoidismo subclínico, outros autores não consideram normais os resultado entre 4,5 e 10 µg/ml para pacientes sindrômicos. Oliveira *et al.* (2002) e Guimarães (2002) apresentaram em seus estudos valores de TSH levemente altos detectados em pessoas com SD, as quais não apresentavam HS, H ou anticorpos antitireoideanos quando selecionadas para a pesquisa. Levando em consideração esse aspecto, continua obscuro o consenso entre os diferentes autores pesquisados a respeito do tratamento de pessoas que apresentam disfunções dos hormônios tireoidianos e SD com sinais de HS, visto que a origem dos processos dessas alterações ainda é desconhecida, no entanto, a principal hipótese é que seja problemas no SNC ou desequilíbrios no hipotálamo. Dado o exposto, caso o paciente não apresente bócio e nenhum sinal de hipotireoidismo não é recomendada a medicação, mas se houver manifestações sintomáticas de H é recomendado fazer o tratamento com hormônio sintético (levotiroxina).

Apesar dos estudos elucidarem ou convergirem os níveis de TSH sua dosagem deve ser critério de protocolo em todos os serviços de saúde que atendem as pessoas com SD, no entanto, a utilização dos valores considerados normais de TSH para estes pacientes é muito discutido na literatura médica. Muitas pessoas com SD apresentam TSH elevado e não evidenciam quaisquer alterações clínicas compatíveis com quadros de hipotireoidismo, assim é colocada em dúvida a postura médica em relação à utilização ou não da reposição hormonal nesses pacientes (NISHIHARA *et al.*, 2006).

Assim, apesar de todas as contradições em relação a tratar ou não o hipotireoidismo subclínica, existe ponderação quanto à avaliação da Função Tireoidiana na SD. Recomenda-se que anualmente seja feita a dosagem de TSH e dos hormônios tireoidianos e se de 3 a 6 meses forem detectados níveis elevados de TSH e baixos níveis de T4 (especificamente o T4 livre), exige-se o tratamento imediato para o hipotireoidismo (SALERNO *et al.* 2016).

A prevalência do hipotireoidismo ocorre em cerca de 1,5% dos casos na população em geral, enquanto o hipotireoidismo subclínico (HS) é quase dez vezes mais

frequente. A sua prevalência é distinta dependendo da idade, sexo, raça, iodossuficiência da população estudada, bem como do nível de corte do TSH empregado para definir HS” (HOLLOWELL *et al.* (2002); TUNBRIDGE *et al.* (1977), CANARIS, *et al.* (2000); SICHIERI *et al.* (2007) *apud* BRENTA (2013), p. 271).

A tireoide é umas das principais glândulas do sistema endócrino e produz hormônios que regulam o metabolismo basal. No entanto, podem ocorrer disfunções nesta glândula ou no hipotálamo que poderá afetar a produção de hormônios tireoidianos ou não; estas alterações ainda não são cientificamente descritas em sua totalidade pelo âmbito científico. O fato é que o mau funcionamento desta desencadeia uma série de sinais e sintomas que afetam o organismo de uma forma global ou parcial comprometendo significativamente a qualidade de vida do paciente com SD consoante exposto no quadro abaixo:

QUADRO 1- Comparação das características físicas entre pessoas com síndrome de Down e pessoas com hipotireoidismo

COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS ENTRE PESSOAS COM SÍNDROME DE DOWN E PESSOAS COM HIPOTIREOIDISMO		
CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME DE DOWN	HIPOTIREOIDISMO
Aparência	Arredondada, tendência à obesidade	Arredondada, tendência a obesidade
Cabeça	Microcefálica/braquicefalia	Normal
Língua	Larga	Larga
Ponte nasal	Subdesenvolvido	Subdesenvolvido
Olhos	Inclinados/amendoados	Não inclinados
Pescoço	Curto	Curto
Coração	Murmúrio (Canal átrio-ventricular)	Murmúrio (válvula espessa e septo)
Abdômen	Hérnia umbilical protuberante	Hérnia umbilical protuberane
Sistema neuromuscular	Hipotonia	Hipotonia
Pele	Seca	Seca
Extremidades	Curtas Mãos apresentam pregas palmares transversais	Curtas

FONTE: SILVA, ESTEVÃO e DIAS (2020) modificado.

A falta dos hormônios que regulam o metabolismo basal desencadeia uma série de sintomas que se encaixam no diagnóstico de hipotireoidismo a saber — alterações no trato intestinal, sonolência, altera a fala, cansaço, unha quebradiça, alopecia, entre outros sinais e sintomas oriundos da diminuição do hormônio que regula o metabolismo.

O hipotireoidismo (deficiência ou diminuição da secreção dos hormônios da tireoide) e a disfunção mais recorrente da tireoide em pessoas com síndrome de Down. “Estima-se que entre 4% e 18% da população com trissomia apresente disfunções na tireoide” (BRASIL, 2020, p.1). Os sintomas do hipotireoidismo são desenvolvimento físico e mental mais lento (nas crianças), espessamento da pele, constipação e sonolência. O hipotireoidismo pode ser, também, uma das causas da obesidade. Em alguns casos, o hipertireoidismo também pode estar presente. É de suma importância que a criança seja submetida a exames periódicos para dosagem dos hormônios de tireoide (T3, T4 e TSH) para que os possíveis problemas possam ser tratados precocemente, não comprometendo o desenvolvimento geral (BRASIL, 2020).

É interessante reiterar, quanto às alterações hormonais do eixo HHT em sujeitos com síndrome de Down, que no sistema endócrino metabólico esta alteração leva ao aumento da produção do hormônio tireotropina-estimulante (TRH) e, conseqüentemente, de TSH pela hipófise, na tentativa de compensar a disfunção tireoidiana, a qual poderia estar associada ao “desenvolvimento anômalo da glândula, resultando em infiltrado linfocitário, inflamatório, quadro sugestivo de atividade de desordem autoimune correlacionado à deficiência do sistema dos linfócitos T” (MUSTACCHI, 2000, p. 856). Crianças com SD apresentam um timo menor e uma involução mais rápida deste órgão, o que acarreta *déficit* na produção de linfócitos T e estresse oxidativo em virtude dos baixos níveis de minerais como zinco e selênio, o que pode acarretar problemas autoimunes como vitiligo e alopecia (RORK *et al.*, 2016; MUSTACCHI, 2000).

3 TEORIA GERAL

Atualmente, o conjunto de atividades em avanço da medicina, empregam uma campanha para o tratamento de SD por meio de informações e cuidados no intuito de prevenir as complicações de SD proporcionou uma melhora na expectativa de vida com estimativa de 15 para 70 anos, bem como na qualidade de vida desses pacientes (BRASIL, 2013).

Sabe-se que o principal meio que proporcionou o aumento na expectativa de vida aliado à qualidade de vida melhor se deve ao diagnóstico precoce. Portanto, é importante que a abordagem e dosagem de TSH seja requisitado em todos os serviços com atendimento aos pacientes com SD.

Nesse contexto Karissein *et al.* (1998 *apud* Kotze, 2006) investigaram 85 crianças com SD e detectaram que 35,3% desses pacientes apontavam uma disfunção na glândula tireoidiana, sendo apenas uma com antítipo positivo. Esses mesmos autores observaram que o hipotireoidismo estava presente em 1\3 dos pacientes com idade inferior a 25 anos e a tireoide autoimune apresentou menor frequência em criança menor de 5 anos, mas, uma prevalência após os 8 anos de idade. É comprovado, pois, segundo esses mesmos autores, que a carência de hormônios da tireoide causa prejuízos ao desenvolvimento físico e mental dos pacientes, devendo ser tratados precocemente para não haver maiores complicações. No entanto, pesquisas médicas ainda sugerem que o tratamento hormonal não deve ser utilizado nos casos de hipotireoidismo subclínico sem autoanticorpos Anti-Tg positivos, pois são pacientes que necessitam de uma observação minuciada, com acompanhamento clínico e laboratorial de três em três meses. Os casos de hipotireoidismo subclínico ou de anticorpo antitireoide positivo (doença autoimune) são os grupos que requerem o estabelecer o tratamento hormonal, vez que há disfunção tireoidiana com frequência (KARISSON *et al.*, 1998 *apud* KOTZE, 2006).

No entanto, Selikowitz (1993 *apud* KOTZE *et al.*, 2006) acompanhou por 5 anos um grupo de 101 crianças com SD e observou que dez desenvolveram hipotireoidismo, sem diferença significativa no crescimento, desenvolvimento e hipotireoidismo quando comparados aos pacientes com SD sem essa disfunção (hipotireoidismo). Sugere, ainda, que grande parte dessa disfunção da tireoide das crianças com SD é caracterizada pelo aumento de TSH, o qual pode ser ocasionado pela secreção inapropriada de TSH ou reação de insensibilidade da tireoide ao TSH, o que pode não estar relacionado à tireoide autoimune.

Nessa mesma linha, Prasher e Haque (2005) verificaram a função tireoidiana em 110 pacientes com SD, no Reino Unido, e demonstraram que cerca de 2\3 apresentaram disfunção tireoidiana, apesar de serem clinicamente eutireoideos (PRASHER, HAQUE, 2005 *apud* Kotze *et al.*, 2006). O termo eutireoideo indica que os níveis hormonais de T₃ e T₄ são normais e somente o TSH apresenta-se de forma alterada.

A disfunção tireoidiana em pacientes com síndrome de Down é comum na infância. Consequentemente, o rastreio anualmente é imprescindível. A doença autoimune da tireoide é incomum em crianças pequenas com síndrome de Down, mas comum após os 8 anos de idade (WARD, MACIEL, 2013).

A tireoide autoimune não é recorrente em crianças antes dos 8 anos de idade com SD, vez que os sintomas de hipotireoidismo podem ser confundidos com os relacionados às manifestações típicas de Down, logo é relevante fazer exames frequentes das taxas hormonais relacionadas ao hipotálamo e à tireoide. Durante o período de acompanhamento ocorreu disfunção da tireoide em 30 dos 85 participantes, sendo que 28 deles apresentaram quadros de hipotireoidismo, ressaltando que 15 pertenciam ao sexo masculino e 13 ao feminino, porém duas meninas apresentaram quadros de hipertireoidismo (tireotoxicose, Doença de Graves). O estudo converge ainda com os de Oliveira *et al.* (2002) e Guimarães (2002) ao apontar que a concentração sérica média de TSH em todas as faixas etárias foi ligeiramente aumentada ou se estabeleceu em parâmetros normais superiores (0-1 ano, 4,8 mU / l; 2-6 anos, 3,5 mU / l; 7-10 anos, 4,2 mU / l; 11-15 anos, 3,3 mU / l; > 15 anos 4,8 mU / l; normal variam da infância à idade adulta, 0,3-4 mU / l).

No entanto, Maciel *et al.* (2013) pontuam que “crianças com síndrome de Down têm um risco 35 vezes maior para apresentar o HC (hipotireoidismo congênito) que a população geral “ (MACIEL *et al.* 2013, p. 185). Ainda defendem que o HC é o distúrbio endócrino congênito com maior prevalência, oscilando sua incidência entre 1:2.000 a 1:4.000 crianças nascidas vivas e uma das principais causas de retardo cognitivo que poderia ser evitado mediante prevenção. Na SD são frequentes valores de TSH sutilmente elevados e instáveis, sendo suas causas distintas (DIAS, 2005).

Karlsson *et al.* (1998) verificou que a ocorrência de autoanticorpos séricos da tireoide no momento do diagnóstico clínico foi entre 11 e 14 crianças, sendo que essas apresentaram anticorpos positivos para disfunções automimunes da tireoide e, somente uma delas exibiu um soro detectável de TPO-ab. O Hipotireoidismo foi identificado em 30 participantes e o hipertireoidismo em dois dos 85 pacientes. Não houve diferença significativa quanto ao sexo. Tanto nos estudos de Karlsson *et al.* (1998) quanto na pesquisa de Oliveira *et al.* (2002) todos os participantes da pesquisa não tinham quadro clínico de hipotireoidismo confirmado, fato importante para não alterar os resultados,

indicando que estes são de uma pré-disposição de disfunção tireoidiana compulsória na síndrome de Down.

Nos estudos de Mustacchi (2000) foram analisados 40 casos de crianças entre 2 meses e 14 anos, as quais foram submetidas a exames para mensurar os níveis hormonais de TSH; o resultado apontou que 25 manifestaram quadro clínico conciliável com o hipotireoidismo, representado 62,5%, ou seja, uma expressiva parcela. Já nos estudos de Friedman e colaboradores ocorreu uma estimativa estatística tireoidianas entre 2% e 63% nos pacientes com SD.

De acordo com vários estudos e fundamentado em Mustacchi (2000) pacientes com Síndrome de Down podem manifestar hipotireoidismo com o hormônio estimulador da tireoide em níveis expressivos, reações anti-tireoglobulínicas positivas e anticorpo anti-microsomal positivo, além de relação com tiroidites autoimunes (Figura 3).

Gilson *et al.* (2005 *apud* Kotze *et al.*, 2006) realizaram um estudo longitudinal da função tireoidiana em pacientes com SD nas primeiras duas décadas de vida e observaram que podem ocorrer alterações transitórias dos níveis de TSH e ainda que a presença de auto anticorpos infere alto valor preditivo na evolução para hipotireoidismo.

O tratamento com pacientes afetados pelo hipotireoidismo subclínico, nos dias atuais, ainda são controversos, assim exigindo um estudo mais aprofundado para estabelecer um tratamento mais preciso. A interpretação de TSH elevado depende de uma observação criteriosa clínica do paciente com SD mesmo com muitas controvérsias na literatura. Sugere-se que esses atendimentos sejam feitos com maior critério por parte dos profissionais de saúde que atendem pacientes com SD. Esta sugestão advém da sensibilização ética e crença de que com a terapêutica medicamentosa em casos particulares a qualidade de vida do paciente possa melhorar, visto que como reforça Salerno *et al.* (2016) apesar dos resultados recentes serem insuficientes para recomendar o tratamento com levotiroxina para pacientes com formas assintomáticas leves de hipotireoidismo subclínico, destaca-se a necessidade potencial de avaliação do risco cardiovascular entre crianças com essa condição. O aumento da compreensão dos fatores de risco metabólicos iniciais associados ao hipotireoidismo subclínico na infância auxiliará a melhorar o manejo dos pacientes afetados.

Sujeitos com Down apresentam aspectos físicos de irregularidade da função tireoidiana, fundamentalmente a tireoidite de Hashimoto, de etiologia autoimune, ocorre

destruição das células foliculares devido a uma resposta autoimune do organismo que ataca a glândula tireoide e as disgenesias tireoidianas, ou seja, anomalias que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário da tireoide, sendo a causa mais frequente do hipotireoidismo congênito (NEVES, 2008).

Diante da leitura dos artigos pesquisados foi possível observar que pacientes com síndrome de Down manifestam valores significativamente maiores do hormônio estimulante da tireoide basal, equivalente na existência de valores basais fisiológicos de hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoides negativos.

Oliveira *et al.* (2002) sustentam que usualmente crianças com SD manifestam elevação do TSH basal, ainda que detectados valores basais normais de hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoides negativos. Dos participantes 65% apresentaram hiper-resposta ao teste de estímulo com TRH, demonstrando que o fato de ter SD e TSH em níveis altos não significa um diagnóstico típico de hipotireoidismo, logo afirmaram que estes pacientes apresentam “uma secreção anômala de TSH de origem hipotalâmica” (OLIVEIRA *et al.*, 2002, p. 295).

O estudo de Oliveira *et al.* (2002) apontou que não há diferença significativa (valores encontrados em percentuais) entre pessoas com síndrome de Down e hormônio estimulante da tireoide elevado que manifestam hipotireoidismo. Nesse contexto, os autores elaboraram hipóteses para tentar explicar a não significância nos resultados, como a possibilidade de ocorrer uma produção alterada de hormônio estimulante da tireoide de natureza hipotalâmica.

Em relação ao ponto em que o distúrbio aparece o hipotireoidismo pode ser agrupado em primário (tireoidiana), secundário (hipofisária) ou terciário (hipotalâmica). A definição de hipofunção do eixo HHT demonstram um leque de alterações metabólicas negativas que matizam desde a total deficiência dos hormônios da glândula tireoide, representando um diagnóstico de hipotireoidismo, até um quadro suave em que T₃ e T₄ são produzidos normalmente devido expressiva pulsatilidade e amplitude de excreção do TSH.

Nesse sentido, o hipotireoidismo primário pode também ser classificado em graus distintos, sendo que o primeiro manifesta sintomas clínicos com mínima concentração de hormônios tireoidianos, valor basal de TSH elevado e hiper-resposta precoce ao teste de estímulo com TRH. Já no hipotireoidismo secundário os sinais e

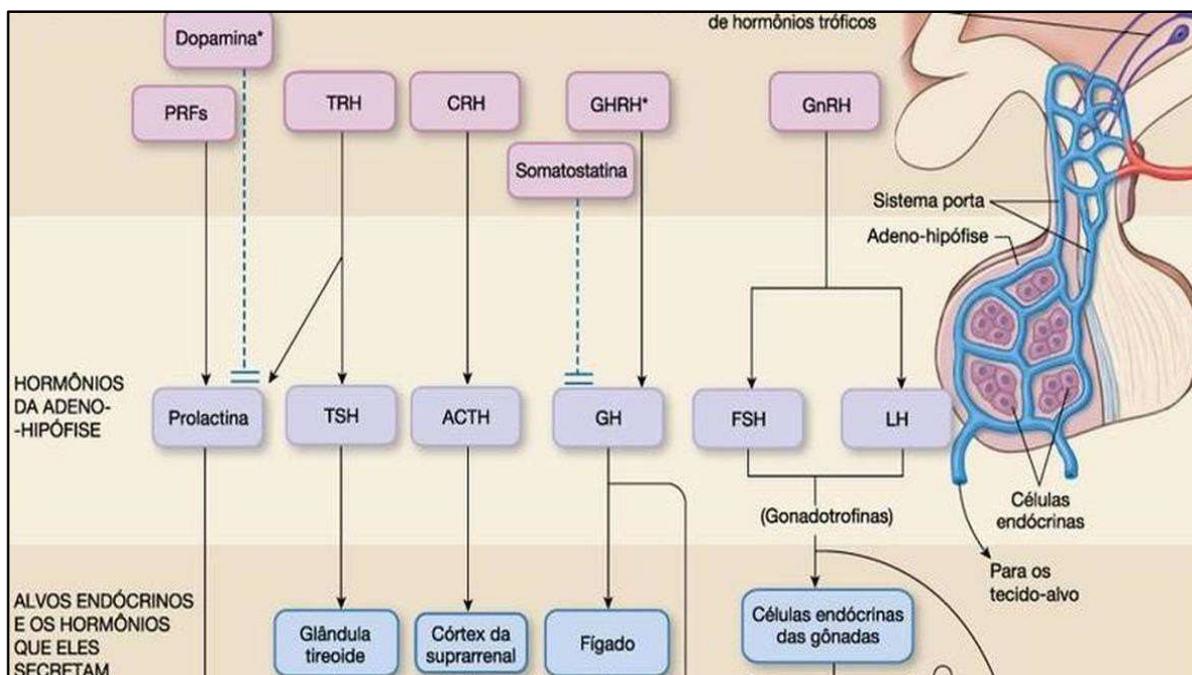
sintomas clínicos são discretos, a taxa de hormônios tireoidianos corresponde aos padrões fisiológicos, entretanto o hormônio estimulante da tireoide basal apresenta valores superiores em relação ao padrão e, assim como no grau 1, persiste uma hiper-resposta quando estimulado pelo teste do TRH (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Quanto ao terceiro grau, os sinais e sintomas não estão presentes, o nível de hormônios tireoidianos está normal e o TSH basal está no limite superior do normal ou pouco elevado, havendo uma hiper-resposta ao teste de estímulo com TRH. Os partícipes (participantes) deste estudo que não apresentam bócio ou anticorpos antitireoidianos positivos podem não corresponder a um hipotireoidismo verdadeiro, entretanto denotam desequilíbrios do SNC e liberação hipotalâmica irregular do TRH. No hipotireoidismo terciário ocorre uma disfunção do T3 reverso (rT3) que no plano hipotalâmico não difunde informações necessárias à hipófise e, por conseguinte, passa a realizar uma hiperestimulação da tireoide com conseqüente elevação do TSH. A nomenclatura hipotireoidismo clínico se refere ao grau 1, enquanto hipotireoidismo subclínico é relativo aos graus 2 e 3. Os pacientes do estudo de Oliveira *et al.* (2002) apresentaram níveis séricos dentro dos padrões de T₄ e T₃ embora com taxa sérica alta de TSH, no entanto, esses pacientes podem sofrer alterações clínicas e progredir a doença para uma condição subclínica com o hipotireoidismo tradicional em concentrações gradativamente inferiores de T₄ e T₃, e elevado níveis de TSH. Já o outro grupo de participantes conservaram a situação inalterada de taxas hormonais, portanto nem todo sujeito que manifesta T₄ e T₃ em padrões aceitáveis e TSH elevado deve ser diagnosticado com hipotireoidismo subclínico, posto que o segmento clínico longitudinal notou em pacientes com a função tireoidiana normal em longo prazo, aparentemente ajustada a uma concentração levemente elevada de TSH (OLIVEIRA *et al.*, 2002). Quanto aos achados de Oliveira *et al.* (2002) dois grupos de pacientes, os que apresentam TSH acima da média considerada normal para pacientes com Down, identificados com hipotireoidismo subclínico e outro que apresentou níveis hormonais sem alteração significativa. Retificando que, em ambos os casos, os níveis dos hormônios tireoidianos foram normais.

A respeito da manutenção e funcionamento do eixo HHT observou-se na literatura que o TRH compele a biossíntese, secreção e glicosilação do TSH, já os hormônios tireoidianos funcionam como dificultadores da síntese do TSH, pois bloqueiam

a transcrição de seu gene e podem também minimizar a produção do TRH, bem como sua atividade hipofisária (MOURA, 2004).

Figura 3: Atuação da dopamina ao nível hipotalâmico



Fonte: ABÍLIO (2015).

Nesse enfoque, a equipe multidisciplinar e interdisciplinar da área da saúde deve ter prudência no acompanhamento de pacientes com SD com TSH elevado e T₃, T₄ fisiológicos a fim de evitar possíveis negligências. O paciente pode não apresentar hipotireoidismo, porém, a elevação do TSH pode estar relacionada com uma anomalia na secreção de TRH na hipófise. (LOUDON, DAY, DUKE, 1985).

Em síntese, a frequência de disfunções da regulação do eixo HHT em pacientes com síndrome de Down podem não se associar ao hipotireoidismo, mas pode ser relacionado a uma secreção anormal de TRH. (GUIMARÃES, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2020; BRENTA, 2013; NISHIHARA *et al.*, 2006; CARVALHO, PEREZ, WARD, 2013).

3.1 A relação entre zinco e hipotireoidismo em pacientes com SD

O zinco é um micronutriente com função catalítica, estrutural e reguladora, portanto é indispensável em diversos processos de crescimento, desenvolvimento, reprodução, imunidade, proteção antioxidante, além de oferecer suportes celulares por meio da estabilização das membranas celulares e expressão gênica; ainda apresentar

importante papel no metabolismo energético das células e também de proteínas, lipídeos, carboidratos, ácido nucléico, dentre outros. Diversos estudos estão sendo realizados no intuito de elucidar a importância do zinco no organismo, uma vez que é um micronutriente responsável por oferecer quadros de homeostase celular. Em vista disso, quando um organismo apresenta deficiência do zinco, o mesmo pode gerar quadros de retardo no crescimento, distúrbios neuropsiquiátricos, imaturidade dos órgãos sexuais, dentre outros (GIBNEY *et al.*, 2010).

Pesquisas estão sendo realizadas para avaliar a relação entre esse micronutriente em pacientes com SD e quadros de hipotireoidismo, apesar de ainda não ser bem elucidado o mecanismo de ação da deficiência do zinco em quadros de hipotireoidismo, no entanto, sabe-se que o zinco atua como cofator de enzimas que regulam a função tireoidiana (SANDRI *et al.*, 2020).

Sabe-se que o zinco apresenta significativa correlação com quadros de hipotireoidismo autoimune, uma vez que o mineral apresenta função na tradução, transporte e replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), e estas células imunológicas apresentam altas taxas de proliferação.

No entanto, a elevação da produção de linfócitos produzidos pelo sistema imunológico é capaz de atacar a tireoide originando o hipotireoidismo autoimune, quadro este presente principalmente em sujeitos com SD pois, neste caso, as células foliculares produzem linfócitos para se autodestruírem, porém a etiologia desta doença ainda é desconhecida. (RibeiroI, *et al.*, 2003).

Segundo pesquisa de Willians em 1971 já estava em tela a etiologia autoimune com encontro de anticorpos específicos tireoidianos em pessoas com SD e em suas mães. Lejeune (1988) endossa que existe correlação do metabolismo dos monocarbonos ao prejuízo cognitivo e fenômenos intrínsecos a hipotireoidismo em SD, ademais ocorrem alterações de sensibilidade deste mesmo grupo ao metotrexate e à atropina.

A alteração da função tireoidiana poderia estar vinculada ao desenvolvimento anômalo da glândula, resultando em infiltrado linfocitário, inflamatório, quadro sugestivo de atividade de desordem autoimune correlacionado com deficiência do sistema dos linfócitos T (MUSTACCHI, 2000, p.857).

Estudos comprovam que o timo de crianças com SD possui uma involução atrelada ao zinco, consoante esclarece Mustacchi (2000, p. 856-7).

Napolitano tentou correlacionar o hipotireoidismo à deficiência de zinco que foi encontrada na população com SD por Milunsky, Hackley e Astet e esta hipótese pode ter um embasamento devido à normalização do eixo hipofisário-tireoideano se restabelecer com complementação de zinco nesta população de SD com hipotireoidismo que é terciário devido a uma disfunção do T3 reverso (rT3) que a nível hipotalâmico não transmite informações adequadas à hipófise que por sua vez passa a hiperestimular a tireoide com o aumento do TSH. Há referências de hipertirotropinemia idiopática.

Napolitano tentou estabelecer uma relação entre o hipotireoidismo e a falta de zinco identificada nos participantes da pesquisa com SD por Milunsky e Hackley Astet, sendo esta hipótese fundamentada na funcionalidade fisiológica do eixo hipofisário-tireoideano se restabelecer mediante ingestão de zinco nesta população de SD com “hipotireoidismo que é terciário devido a uma disfunção do T3 reverso (rT3) que a nível hipotalâmico não transmite informações adequadas à hipófise que por sua vez passa a hiperestimular a tireoide com o aumento do TSH” (MUSTACCHI, 2000, p. 857).

Em conexão com as considerações acima citadas pode-se afirmar que existe relação significativa entre a associação do hipotireoidismo com os sinais e sintomas do paciente com síndrome de Down, além de ter correlação também com a herança materna. No entanto, os autores analisaram que quando administrado o zinco na complementação alimentar a instabilidade hormonal se normalizava. A suplementação com o zinco normaliza os níveis séricos de tri-iodotironina (T3), favorece o metabolismo dos hormônios tireoideanos e propicia a conversão efetiva de tiroxina (T4), em tri-iodotironina (T3), o zinco (MARQUES, MARREIRO, 2006).

Pessoas com SD apresentam um perfil específico de micronutrientes como cálcio, selênio e zinco, o que confere alterações metabólicas e maior vulnerabilidade a infecções do que a população geral. O selênio é um eficaz anti-inflamatório, sendo fundamental para evitar infecções em pacientes com SD. (Nadal, 2016).

Na SD também pode ocorrer acúmulo de gordura abdominal e perfil lipídico e estes estão associados ao maior nível de colesterol LDL e triglicérides e baixo nível de HDL. O acompanhamento de um especialista possibilita intervenção apropriada. A suplementação com zinco e o exercício físico são intervenções necessárias para a estabilização das disfunções tireoideanas. A triplicação do cromossomo 21 provoca especificidades no metabolismo da pessoa com SD, sendo essas extremamente variáveis,

ou seja, a pessoa pode ser mais comprometida metabolicamente ou menos comprometida. (Xavier H. T., 2013)

O zinco participa da conversão dos hormônios tireoidianos. A suplementação deste mineral em pessoas com alterações no metabolismo dos hormônios da tireoide obteve resultados satisfatórios. Para a conversão de T4 em T3 o zinco é essencial, uma vez que a conversão periférica de T4 a T3 é estruturada pelas iodotironinas e deiodinase tipos I e II. A primeira é uma enzima que necessita de selênio e é admissível que a deiodinase seja uma proteína dependente de zinco ou então que precise deste como cofator no processo de deiodinase. Nesse sentido, tanto o zinco quanto o selênio são fundamentais para o funcionamento correto do metabolismo tireoidiano e não somente o iodo (MARREIRO *et al.*, 2006).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

Os procedimentos metodológicos estão em formar o *corpus* para fins de leitura sistêmica mediante pesquisa bibliográfica/exploratória com o intuito de adquirir informações acerca do tema *Avaliação das disfunções dos hormônios tireoidianos em pacientes com síndrome de Down: revisão de literatura*.

Segundo Andrade (2007, p.18) “metodologia é o conjunto de métodos ou caminhos que são percorridos na busca do conhecimento”.

A pesquisa constitui um ato dinâmico de questionamento, indagação e aprofundamento. Consiste na tentativa de desvelamento de determinados objetos. É a busca de uma resposta significativa a uma dúvida ou problema. Pesquisar é um fato natural e necessário a todos os indivíduos. Contemporaneamente a pesquisa tornou-se uma atividade comum não só entre os cientistas, mas para todas as pessoas atuantes na sociedade (LEHFELD, BARROS, 2000, p. 67).

A ciência se vale dos métodos científicos para concretizar as teorias já que não existe ciência sem o emprego de métodos, porém pode valer-se dos estudos que não sejam científicos.

Método é o conjunto de atividades sistemáticas e racionais que, com maior segurança e economia, permite alcançar o objetivo – conhecimentos válidos e verdadeiros –, traçando o caminho a ser seguido, detectando erros e auxiliando as decisões do cientista (MARCONI, LAKATOS, 2008, p.83).

Todo desenvolvimento científico deve ser assegurado por métodos, os quais trazem estruturação e planejamento à pesquisa.

A ciência se utiliza de um método que lhe é próprio, o método científico, elemento fundamental do processo de conhecimento realizado pela ciência para diferenciá-la não só do senso comum, mas também das demais modalidades de expressão da subjetividade humana, a filosofia, a arte e a religião. Trata-se de um conjunto de procedimentos lógicos e técnicas operacionais que permitem o acesso às relações causais constantes entre os fenômenos (SEVERINO, 2007, p.102).

Toda pesquisa implica o levantamento de dados de variadas fontes, quaisquer que sejam os métodos ou técnicas empregadas. Esse material-fonte é útil não só por trazer conhecimentos ao campo de interesse, como também para evitar possíveis duplicações ou esforços desnecessários; pode, ainda, sugerir problemas e hipóteses e orientar para outras fontes de coleta (MINAYO, 2006).

Esta pesquisa foi arquitetada mediante métodos/técnicas de revisão bibliográfica/exploratória com o intuito de buscar informações e transformá-las em conhecimento científico, uma vez que o trabalho é plenamente teórico/descritivo.

O tipo de estudo deste artigo científico foi o descritivo, retrospectivo, realizado por meio de uma revisão de literatura utilizando diferentes bases de dados, tais como *MedLine*, *PubMed* e *Lilacs*, *Google acadêmico*, *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO). Foram selecionados 15 artigos recentes, publicados em inglês e português e excluídos aqueles com ano de publicação anterior ao de 1988.

4.1 Resultados e Discussão

O TSH sérico é o teste de primeira linha no diagnóstico de hipotireoidismo primário (BRENDA, 2013), sendo o diagnóstico laboratorial feito por via da dosagem sérica de TSH e T4 livre (T4L). O TSH é padrão-ouro para avaliação da função tireoidiana com sensibilidade de 98% e especificidade de 92% para definição do diagnóstico. No hipotireoidismo primário ocorre em 95% dos casos, vez que é identificado um sutil

aumento de TSH e, na progressão, diminuição das taxas dos níveis de T4 e, a posteriori, de T3.

A respeito da detecção da alteração metabólica, tireoidite de Hashimoto são fundamentais os exames laboratoriais, dosagem de hormônios tireoidianos (T3 e T4 livre), TSH e anticorpos tireoidianos. A ultrassonografia pode também ser utilizada como método de análise da glândula e detecção da existência de nódulos.

Segundo o protocolo de hipotireoidismo no adulto (2015) a dosagem de anticorpos antitireoidianos, particularmente o anticorpo antitireoperoxidase (ATPO), consiste no suporte para a etiologia autoimune (tireoidite de Hashimoto), a qual causa a infiltração de linfócitos e a posterior destruição do tecido parenquimatoso da tireoide, o qual é substituído por fibrose. Em razão da destruição das células observa-se aumento na produção do TSH como uma forma de compensação.

Caso não seja detectada a presença do hipotireoidismo e a probabilidade dessa doença seja descartada é recomendada somente a dosagem de TSH, mas se houver hipótese de hipotireoidismo é essencial mensurar as taxas de TSH e T4L. O TSH em nível alto com T4L baixo caracteriza a existência de hipotireoidismo primário. No hipotireoidismo central constata-se um nível de TSH baixo ou normal e T4L baixo (PINHEIRO, 2020).

Como já foi mencionado em linhas pretéritas o TSH é liberado pela hipófise e estimula a produção dos hormônios que controlam o metabolismo, no entanto, os receptores de TSH presentes na tireoide podem ser atacados pelos anticorpos produzidos pelo sistema imunológico.

Na contemporaneidade os exames laboratoriais como a dosagem de TSH, T4 livre, T3, Tg ; pesquisa de anticorpos Anti-Tg e Anti - TPO, onde os hormônios tireoidianos desempenham em grande papel , são as formas mais eficazes de detectar a patologia tireoidiana que está procedendo em um paciente

Tanto na tireoidite de Hashimoto quanto na doença de Graves, o sistema imunológico passa a produzir anticorpos que atacam proteínas específicas da glândula tireoide. Os anticorpos se ligam a determinados pontos da tireoide e passam a atacá-los, provocando uma grande reação inflamatória local e destruição do tecido sadio da glândula tireoide (PINHEIRO, 2020, s.p).

Pinheiro (2020) pontua que aproximadamente 15% da população geral saudável e gestantes, sem patologias associadas à glândula tireoide, podem apresentar anticorpos anti-TPO positivos, no entanto isso não determina que poderão ter doenças autoimunes vinculadas à tireoide.

O artigo aponta que “pacientes com anticorpos anti-TPO apresentam maior risco de desenvolverem doenças autoimunes da tireoide, principalmente se já tiverem critério para hipotireoidismo subclínico” (PINHEIRO, 2020, p.6).

Elucidou-se que clientes com HS corresponde ao grupo mais favorecido com as pesquisas do anti-TPO, visto que um valor elevado mostra que o paciente tem o dobro de probabilidade que o hipotireoidismo subclínico evolua para hipotireoidismo franco quando comparado com pacientes sem anticorpos anti-TPO. (Xavier H. T., 2013).

O valor de referência para o anti-TPO é menor que 15 U/ml, mas há discordâncias dessa taxa, pois alguns laboratórios admitem até 60 U/ml como a faixa de normalidade. O preconizado então é comparar o valor do anti-TPO do paciente com o da referência do laboratório. Quanto maior for o resultado, maiores as chances de doença autoimune da tireoide. (Maria Silvia Cardia, 2001)

A tireoglobulina é uma proteína antecessora dos hormônios da tireoide encontrada com frequência no interior do tecido tireoidiano. O seu anticorpo é anti-tireoglobulina (anti-Tg). A detecção de anticorpos contra a tireoglobulina reincidente na tireoidite de Hashimoto é detectada em 80 a 90% dos casos e com fundamento nessa percepção é possível constatar que pessoas com Hashimoto manifestam anti-tireoglobulina e anti-TPO positivos. A existência de anti-tireoglobulina positiva e anti-TPO negativo na tireoidite de Hashimoto não é usual. Do mesmo modo como acontece com os anticorpos anti-TPO, os anticorpos anti-tireoglobulinas também são detectados na patologia de Graves — aproximadamente 50 a 70% dos sujeitos com graves são positivos para esses anticorpos. (Lopes, 2002)

É importante enfatizar que embora estes anticorpos estejam relacionados às disfunções e doenças autoimunes tireoidianas, a presença deles no sistema circulatório

não significa, estritamente, que o paciente esteja com a patologia, pois pode ser uma alteração passageira ou resultante de disfunções metabólicas que se estabilizam. Pacientes com SD estão sujeitos a diversos quadros clínicos específicos que dependem de diversos fatores, como carga genética e estímulos ambientais (PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO (NO ADULTO), 2015).

Cerca de 15% da população saudável e das grávidas podem ter esses anticorpos detectáveis no sangue, sem que isso tenha relevância clínica. Ao contrário do anti-TPO, os anticorpos anti-tireoglobulina podem desaparecer após anos de tratamento do hipotireoidismo. Grande parte dos laboratórios, consideram o valor de referência para o anti-tireoglobulina abaixo de 100 U/ml e como há laboratórios que aceitam outros valores o ideal é que o profissional realize a comparação entre os resultados. (Spina, 2018)

O TSH é um hormônio liberado pela glândula hipófise que atua na estimulação da síntese de hormônios pela tireoide. Os receptores de TSH situados na tireoide podem ser alvo de ataques de anticorpos que recebem o nome de anticorpos anti- receptores de TSH (TRAb). Ao contrário do anti-TPO e do Anti-Tg, mais recorrentes na tireoidite de Hashimoto que na doença de Graves, o TRAb encontra-se presente em até 95% dos casos de Graves e somente em 20% dos pacientes com Hashimoto. Outra diferença relevante é o fato do TRAb não estar, habitualmente, presente na população em geral sadia. (Ghanem, 2017).

Os anticorpos anti-receptores de TSH podem se ligar aos receptores de TSH e estimulá-los, levando a tireoide a produzir hormônios tireoidianos em excesso. O TRAb também pode se ligar aos receptores de TSH e bloqueá-los, impedindo que o TSH atue sob a tireoide provocando, assim, um estado de hipotireoidismo. (Spina, 2018)

O valor de referência para o TRAb é abaixo de 1,5 U/L, sendo a mensuração deste um recurso de acompanhamento do tratamento, visto que seus valores podem diminuir segundo a doença de Graves é controlada. (Vânia A. Andrade, 2001)

CONCLUSÃO

Após a leitura sistemática dos textos selecionados sobre o assunto notou-se que ocorreram divergências entre as associações da alteração do sistema endócrino com a síndrome de Down, pois essas disfunções podem ser de origem genética, embora em alguns casos puderam ser corrigidos com administração de sais minerais na alimentação.

A frequência de alterações da regulação do eixo HHT em pacientes com síndrome de Down podem não se associar ao hipotireoidismo, no entanto, segundo as pesquisas, quadros de hipotireoidismo apresentaram uma ligação substancial em pacientes com Down.

Levando-se em conta o que foi observado é possível afirmar que o hipotireoidismo subclínico, é o distúrbio endócrino mais frequente em pessoas com síndrome de Down e as alterações tireoideanas. Nesta perspectiva, observou-se em uma parcela significativa dos artigos analisados que o hipotireoidismo subclínico está associado às alterações hormonais em pacientes com SD, no entanto, as causas ainda são desconhecidas. É preciso levar em consideração que estes pacientes são imunodeprimidos e possuem deficiência na assimilação de zinco, logo, é fundamental a intervenção precoce na detecção da doença a fim de otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida do paciente e amenizar o quadro clínico de hipotireoidismo.

Diante dessas considerações diversos sintomas de outras patologias são semelhantes ao hipotireoidismo, até mesmo a SD, fato que dificulta o diagnóstico. Em decorrência dos impasses na detecção é primordial que a dosagem de T₃, T₄, TSH e anticorpos antitireoides seja preconizada nos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

ABÍLIO, Francisco José Pegado. **Entenda o papel da Hipófise na Regulação Hormonal**. Disponível em: <<https://profes.com.br/joseuel/blog/entenda-o-papel-da-hipofise-na-regulacao-hormonal>>. Acesso em: 15 dez. 2020.

ANDRADE, Vânia; GROSS, Jorge; MAIA, Ana Luiza. **Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves**. 2001. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. p. 6.

BRASIL. CARTILHA DISFUNÇÕES DA TIREOIDE. MOVEIMTO DOWN. Disponível em: <http://www.movimentodown.org.br/wp-content/uploads/2015/06/Caderno-de-Tireoide-jun15-IMPRESS%C3%830.pdf>. Acesso em: 2 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 60 p.

BRENTA, Gabriela. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v.57, n.4, p. 265-99, 2013.

CARDIA, Maria Silvia et al. **Comparação entre diferentes métodos para avaliar a presença de auto-anticorpos dirigidos ao receptor de TSH em pacientes com moléstia de Graves-Basedow**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 45, n. 6, p. 563-569, 2001.

CARVALHO, Gisah Amaral de; PEREZ, Camila Luhm Silva; WARD, Laura Sterian. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Bras. Endocrinol. Metab.** v. 57, n. 3, p. 193-204, 2013.

COOLEY, W.C.; GRAHAM, J.M. Down syndrome: An update and review for the primary pediatrician. **Clin. Pediatr.** v.30, p. 233-53, 1991.

DÉA, Vanessa Helena Santana Dalla; DUARTE, Edison (org.). **Síndrome de Down:** informações, caminhos e histórias de amor. São Paulo: Phorte, 2009.

DIAS, Vera M. A. Avaliação etiológica da hipertirotropinemia em crianças com síndrome de Down. **J. Pediatr. (Rio J).** v.81, n. 1, p. 79-84, 2005.

DINANI, S.; CARPENTER, S. Down syndrome and thyroid disorder. **J Ment Def Res**, v. 34, p. 187-93, 1990.

GIBSON, p. A. *et al.* Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. **Arch Dis Child**, v. 90, p. 574-8, 2005.

GIBNEY, M. J. *et al.* **Introdução a Nutrição Humana.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GUIMARÃES, Marília Martins. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, v.78, n. 4, 2002.

GUSMAO, Fábio A. F.; TAVARES, Eraldo J. M.; MOREIRA, Lília Maria de Azevedo. Idade materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 973-78, Aug. 2003.

GRUPO GHANEM. **Tireóide: o que é, principais doenças e diagnóstico.** Ghanem. Disponível em: <<https://www.grupoghanem.com.br/tireoide/>>. Acesso em: 09 Dez. 2020.

KARLSSON, B. *et al.* Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. **Arch. Dis. Child**, v. 79, p. 242-5, 1998.

LOBE, Maria Claudia; SILVA, Gabriela Caroline da; SILVA, Suelyn Petris da. Ocorrência de doenças autoimunes em pacientes com síndrome de Down atendidos no ambulatório de síndrome de Down da FURB - BLUMENAU - avaliação de 2001 a 2014. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 45, n. 1, p. 13-22, set. 2016.

LOPES, Homero Jackson de Jesus. **Função tireoidiana principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas.** Belo horizonte: Analisa, 2002. Disponível em: <[http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7B43E10487-14C1-40F6-84F8-BEF35A95D379%7D_Funcao_Tireoidiana\[1\].pdf](http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7B43E10487-14C1-40F6-84F8-BEF35A95D379%7D_Funcao_Tireoidiana[1].pdf)>. Acesso em: 13 nov. 2020.

LOUDON, M. M.; DAY, R. E.; DUKE, E. M. Thyroid disease in Down syndrome. **Arch Dis Child**, v. 60, p. 1149-51, 1985.

MACIEL, Léa Maria Zanini *et al.* Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab.** p. 57, 2013.

MARQUES, Raynério Costa, MARREIRO, Dilina do Nascimento. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 19, n. 4, p. 501-510, jul./ago., 2006.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio doconhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. São Paulo: Hucitec, 2006.

MOREIRA, L.M.A *et al.* A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.22, n. 2, p. 96-9,2000.

MOREIRA, Lília M.A; EL-HANI, Charbel N., GUSMÃO, Fábio A.F. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.22, n. 2, 2000, p.96-9.

MOURA, Egberto G. de., MOURA, Carmen C. Pazos de. Regulação da Síntese e Secreção de Tireotrofina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v.48 n. 1, fev. 2004.

MUSTACCHI, Z. Síndrome de Down. In:_. MUSTACCHI, Z.; PERES, S.(Org.). **Genética baseada em evidências - síndromes e heranças**. São Paulo: CID, 2000, p. 855- 894.

MEZZOMO, Thais Regina; NADAL, Juliana. **Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo**. 2016. Demetra: alimentação, nutrição & saúde. p. 436.

NEVES, Solange. **Hipotireoidismo congênito: rastreamento e identificação de mutações no gene TPO em pacientes com defeito parcial ou total de incorporação de iodeto**. 2008. 131 f. Dissertação (mestrado em ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

NISHIHARA, R. M. *et al.* Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil. **J Bras. Patol. Med. Lab.** v. 42, n. 5, p. 339 -343, outubro 2006.

NUNES, Maria Tereza. Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 639-643, dez. 2003.

OLIVEIRA, A.T.A *et al.* Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com síndrome de Down. **Jornal de Pediatria** – v. 78, n. 4, 2002.

OLIVEIRA, *et al.* Alterações metabólicas em portadores de síndrome de Down. **Anais da XIX Mostra Acadêmica do Curso de Fisioterapia**, v. 8, n. 2, 2020.

PINHEIRO, Pedro. Anticorpos e tireoide [ANTI-TPO, TRAB E ANTI-TGB]. **Rev. MD. Saúde**. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/exames-complementares/anti-tpo-anti-tireoglobulina-trab/>>. Acesso em: 27 dez. 2020.

PESSAN, Fernanda; CUSINLAMÔNICA, Dionísia. Hipotireoidismo congênito: influência para as habilidades linguísticas e comportamentais: estudo de revisão. **REVISTA CEFAC**. 2014. p. 6.

PRASHER, V.; HAQUE, M. S. Misdiagnosis of thyroid disorders in Down syndrome: time to re-examine the myth? **Am. J. Ment. Retard**, v. 110, n. 1, p. 23-7, 2005.

PROTOCOLO DE HIPOTIREOIDISMO (NO ADULTO). 2015. Disponível em:

<<http://www.hu.ufsc.br/setores/endocrinologia/wp-content/uploads/sites/23/2015/01/PROTOCOLO-DE HIPOTIREOIDISMO-2-NO- ADULTO-OK-20-de-julho.pdf>>. Acesso em: 26 dez. 2020.

RAYNERIO COSTA, Marques; MARREIRO, Dilina do Nascimento. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 19, n. 4, p. 501-510, ago. 2006.

RIBEIROL, Luciana M.A. et al. **Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down.** 2003. *Jornal de pediatria.* vol.79, n.2, pp.141-148. ISSN 1678-4782. p. 2.

SALERNO, M. *et al.* Hipotireoidismo subclínico na infância - conhecimento atual e questões em aberto. **Nat. Rev. Endocrinol.** v.12, 734-46, 2016.

SELIKOWITZ, M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. **Dev Med Child Neurol**, v. 35, n. 5, p. 396-401, 1993.

SILVA, Catarina Correia. **Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.** 2013. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

SIMÃO, Jamille Virgínia Cosme. **Avaliação dos hormônios tireoidianos e sua correlação com o perfil lipídico.** 2017. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual de Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.

SPINA, Luciana. **Anticorpos e Tireóide.** Endocrinologista Rio de Janeiro Botafogo Gávea RJ - Dra. Luciana Spina. Disponível em: <<http://www.lucianaspina.com.br/anticorpos-e-tireoide/>>. Acesso em: 15 Dez. 2020.

TORTORA, Gerard J., DERRICKSON, Bryan. **Princípios de anatomia e fisiologia.** 11. ed. Buenos Aires: Panamericana, 2011.

Xavier H. T. *et al.* **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Ateroscleros.** 2013. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* Pag4.

WARD, Laura S.; MACIEL, Lea M. Z. (editoras). **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.** São Paulo, SP: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, v. 57, n. 3, abril 2013.

Enviado em: Artigo pré-aprovado nas bancas de TCC da FAQUI em 2021.
Aceito em: 01/09/2021.