

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

VARIAÇÃO DO VOLUME DA TIREÓIDE DURANTE A PUBERDADE

DR. HUGO ROBERTO KURTZ LISBÔA

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, RS

1999

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

VARIAÇÃO DO VOLUME DA TIREÓIDE DURANTE A PUBERDADE

DR. HUGO ROBERTO KURTZ LISBÔA

ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE LUIZ GROSS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, RS

1999

*Para minha mulher Karen e
meus filhos Carolina, Frederico, Bernardo e Gustavo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, orientador incansável, modelo de cientista que me ensinou o prazer da pesquisa médica e da procura da verdade.

À Karen Oppermann Lisbôa, minha esposa querida, pelo permanente estímulo e auxílio na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Ellis D'Arrigo Busnello pela sua amizade e incentivo permanente na formação de médicos íntegros e completos nas escolas médicas do Rio Grande do Sul.

Aos meus filhos Carolina, Frederico, Bernardo e Gustavo, razão última da procura de um mundo melhor através do estudo e pesquisa, pela compreensão pelas ausências do pai.

Ao Seu Hugo Nunes Lisbôa (in memoriam) e Dona Zila Kurtz Lisbôa, meus pais, pelo apoio e carinho recebidos.

Ao acadêmico de medicina Fábio Argenta, dedicado aluno e companheiro de várias horas de trabalho, pelo seu auxílio imprescindível em várias etapas desta tese. Sua atuação decidida e resoluta facilitou sobremaneira o trabalho na realização deste estudo.

Aos Drs. Ademir Orsolin e Maria Helena Tabaczinski pela atenção com que colocaram sua clínica privada (Med Som) e seu trabalho na realização de exames ultrasonográficos.

Ao Dr. Paulo Weinert, colega da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, cujo auxílio nas tarefas acadêmicas propiciaram mais tempo para a elaboração desta tese.

Aos Drs. Francisco Lullier e Lígia Crosseti do Laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo inestimável auxílio nas dosagens hormonais.

Ao Professor Dr. Rui Maciel e ao técnico de laboratório Gilberto Furosawa da disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina pela contumaz gentileza e pelo auxílio na dosagem do iodo urinário.

Aos Professores Luiz Carlos Naujorks, Dra. Tânia Rösing e Dra. Solange Longhi, vice-reitores de Pesquisa e Pós-Graduação, pelo permanente incentivo à melhor capacitação acadêmica dos professores da Universidade de Passo Fundo.

Ao reitor Prof. Ilmo Santos e ao ex-reitor Padre Éldo Guareschi pela disposição em tornar a Universidade de Passo Fundo uma alavanca para o desenvolvimento da região norte do Rio Grande do Sul.

À Sra. Idione Terezinha Smaniotto e Srta. Maria Aparecida de Andrade, minhas secretárias, que, com sua organização, permitiram que eu pudesse encontrar os artigos médicos de referência utilizados nesta tese.

Ao diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, Prof. Dr. Douglas Pedroso, bem como o ex-diretor Prof. Dr. Luiz Sérgio Fragomeni pelo estímulo e carinho durante todo o tempo em que estive envolvido na minha formação acadêmica.

Aos professores, pais e alunos das escolas que participaram deste estudo. Agradeço principalmente aos pais e filhos pelo desprendimento demonstrado em permitir a

realização de exames ultra-sonográficos e coletas de sangue que possibilitaram a realização deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
1 – REVISÃO DA LITERATURA	1
2 – JUSTIFICATIVA	10
3 – OBJETIVOS	11
4 – MÉTODOS	12
4.1 - DELINEAMENTO	12
4.2 - POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	12
4.3 - POPULAÇÃO ESTUDADA	12
4.4 - FATORES EM ESTUDO	18
4.5 - DESFECHOS	18
4.6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA	18
4.6.1 - Desenvolvimento puberal	19
4.6.2 - Avaliação da tireóide	22

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Variação do peso e altura dos meninos durante os dois períodos do estudo	35
FIGURA 2 - Variação do peso e altura das meninas durante os dois períodos do estudo	36
FIGURA 3 - Variação dos níveis de IGF-I em meninos, de acordo com a idade.....	43
FIGURA 4 - Variação dos níveis de T ₄ total em meninos, de acordo com a idade.....	43
FIGURA 5 - Variação dos níveis de IGF I em meninas, de acordo com a idade	44
FIGURA 6 - Variação dos níveis de T ₄ total em meninas, de acordo com a idade	44

4.7 - EXAMES LABORATORIAIS	23
4.7.1 - Hormônios tireoideanos	23
4.7.2 - Dosagem de iodo urinário	25
4.7.3 - Anticorpos antitireoperoxidase	25
4.7.4 - Determinação dos fatores de crescimento semelhantes à insulina	26
4.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4.9 - ASPECTOS ÉTICOS	28
5 – RESULTADOS	30
5.1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA DE ESCOLARES ESTUDADA	30
5.2 - PACIENTES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO	32
5.3 - ANÁLISE DA VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS ENTRE OS 89 INDIVÍDUOS SEM TIREOIDITE DE HASHIMOTO	34
5.4 - EFEITO DA IDADE SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE T ₄ TOTAL E IGF I .	40
6 – DISCUSSÃO	45
6.1 - POSSÍVEIS LIMITAÇÕES DO ESTUDO	57
6.2 - SUMÁRIO DOS RESULTADOS	59
7 – CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- Classificação da ingestão de iodo de acordo com os níveis medianos do iodo urinário	3
TABELA 2	- Distribuição dos alunos não incluídos no estudo de acordo com as respectivas classes socioeconômicas e os motivos da não inclusão ..	15
TABELA 3	- Número de indivíduos estudados em 1991-1992 (amostra inicial) e número de indivíduos analisados em 1995-1996 (amostra atual), de acordo com a classe socioeconômica.....	16
TABELA 4	- Comparação da proporção de indivíduos na amostra e na população da cidade com relação às classes socioeconômicas	16
TABELA 5	- Comparação da proporção de indivíduos na amostra e dos indivíduos perdidos para o estudo com relação às classes socioeconômicas	17
TABELA 6	- Comparação das características dos estudantes estudados com aqueles considerados perdidos	17
TABELA 7	- Características antropométricas dos 96 alunos que participaram do primeiro (1991-1992) e do segundo (1995-1996) estudos	31
TABELA 8	- Valores dos níveis de T ₄ , TSH, IGF-I séricos e iodo urinário dos 96 indivíduos que participaram do segundo estudo.....	32
TABELA 9	- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de Tireoidite de Hashimoto	33

TABELA 10 - Características gerais dos alunos sem Tireoidite de Hashimoto que participaram do primeiro (1991-1992) e segundo (1995-1996) estudos	34
TABELA 11 - Modelo de regressão linear múltipla, utilizando a variação do volume da tireóide no intervalo dos estudos como variável dependente e, como variáveis independentes, o volume da tireóide no início do estudo, variação da superfície corporal e o gênero nos alunos sem Tireoidite de Hashimoto	38
TABELA 12 - Características gerais e variação dos parâmetros antropométricos dos meninos sem Tireoidite de Hashimoto entre o primeiro (1991-1992) e segundo (1995-1996) estudos	38
TABELA 13 - Modelo de regressão linear múltipla entre os alunos masculinos sem Tireoidite de Hashimoto, tendo como variável independente a variação do volume da tireóide no intervalo dos estudos e, como variáveis independentes, o volume da tireóide no início do estudo e a variação da superfície corporal	39
TABELA 14 - Características gerais e variação dos parâmetros antropométricos e das meninas sem Tireoidite de Hashimoto que participaram do primeiro (1991-1992) e segundo (1995-1996) estudos	39
TABELA 15 - Modelo de regressão linear múltipla entre os alunos femininos sem Tireoidite de Hashimoto, tendo como variável independente a variação do volume da tireóide no intervalo dos estudos e, como variáveis independentes, o volume da tireóide no início do estudo e a variação da superfície corporal	40
TABELA 16 - Comparação das medidas antropométricas, volume tireoideano ao ultra-som e dosagens laboratoriais entre meninos e meninas sem Tireoidite de Hashimoto	42
TABELA 17 - Referências sobre o crescimento da tireóide na puberdade e as diferenças entre os sexos em zonas deficientes e não deficientes de iodo	50

RESUMO

Avaliou-se o desenvolvimento da tireóide no período da puberdade em 96 escolares da cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, nos anos 1991 e 1992 e, posteriormente, em 1995 e 1996. Estes indivíduos eram provenientes de um subgrupo de 164 alunos selecionados aleatoriamente entre 1 096 escolares que participaram da primeira fase do estudo sobre a prevalência de bócio. Daquele grupo, 96 estudantes foram encontrados e concordaram em participar do novo estudo. Estes tiveram suas tireóides observadas pelo exame clínico e pela ultra-sonografia, avaliados o peso, altura, grau de desenvolvimento puberal em ambos períodos. Na segunda etapa do estudo, além dessas avaliações, foram feitas dosagens laboratoriais: tiroxina total, hormônio estimulante da tireóide, somatomedina C, anticorpos antitireoperoxidase e o iodo urinário.

Constatou-se que o volume tireoideano aumenta proporcionalmente mais do que a superfície corporal durante a puberdade. Este aumento foi maior em meninos que em meninas e não estava relacionado aos níveis de T_4 total, TSH, IGF I e iodo urinário.

Através da regressão linear múltipla, observou-se que o aumento do volume tireoideano permanecia associado, de forma independente e significativa, ao tamanho da tireóide no início do estudo, ao aumento da superfície corporal e ao sexo masculino. A tireóide dos meninos é maior que a das meninas mesmo quando este volume foi ponderado

pela superfície corporal. O volume da tireóide apresentou uma correlação positiva com os estágios da puberdade nos meninos e não nas meninas.

Houve um aumento das medidas antropométricas no período do estudo, porém o aumento da prega cutânea tricípital não apresentou significância estatística. A prega cutânea das meninas foi maior que a dos meninos.

Os níveis de T_4 total diminuiram durante o período da puberdade estudado em meninos. Os níveis de TSH, IGF-I e a excreção urinária de iodo não apresentaram variação significativa

As meninas apresentaram níveis de IGF I maior que os dos meninos.

Cerca de 8% dos indivíduos apresentavam Tireoidite de Hashimoto e, nestes, a tireóide era significativamente maior do que os sem esta patologia. Os níveis de TSH médios levemente superiores, embora sem significância estatística, e todos os estudantes com Tireoidite de Hashimoto eram eutireoideanos no momento do estudo. Houve uma proporção de seis meninas para um menino com Tireoidite de Hashimoto.

O suprimento de iodo, através do sal iodado, estava suficiente para a população de estudantes no período do estudo.

A tireóide, portanto, aumenta de forma significativa no período puberal, porém este crescimento não está associado a fatores conhecidos. Este aumento parece ser uma característica do período puberal e ocorre de forma mais acentuada nos indivíduos do sexo masculino.

ABSTRACT

Ninety and six schoolchildren in the puberal period were studied to evaluate the thyroid development in 1991-1992 and again in 1995-1996. These individuals came from a sub sample of 164 schoolchildren randomly selected among 1096 schoolchildren studied in a goiter survey in 1991-1992. The ninety and six actually studied were those found and that agreed on participation in the second part of the study. All students had their thyroids examined clinically and through ultra-sonography. The weight, height and tricipital skinfold was obtained. In the second phase of the study, in addition to these measurements, the serum total thyroxin, thyroid stimulating hormone, insulin like growth factor I and urinary iodine were assayed.

Proportionally, the thyroid increased more than the body surface area during the period of puberty studied. This growth was more pronounced in boys than in girls and was not related to total T₄, TSH, IGF or urinary iodine excretion. According to a model of multiple regression analysis, the thyroid growth remained associated independently and significantly to thyroid size at the beginning of the study, to the body surface area growth and to the male gender.

All the anthropometric measures increased significantly during the period of the study with exception of the tricipital skinfold that did not reach statistical significance.

1 – REVISÃO DA LITERATURA

Para a revisão da literatura, foram avaliados artigos indexados ao banco de dados da National Library of Medicine dos Estados Unidos da América, MEDLINE, e publicados entre os anos de 1988 e 1998, procurados com as seguintes expressões em inglês: a) “goiter and puberty”, 29 publicações; b) “thyroid growth and puberty”, 216 publicações; c) artigos relacionados a uma publicação semelhante ao presente estudo sobre o crescimento tireoideano na puberdade (Tajtakova M, Hancinova D, Langer P, Tajtak J, Fouldes O, Malinovsky E, Varga J. Thyroid volume by ultrasound in boys and girls 6-16 years of age under marginal iodine deficiency as related to the age of puberty. *Klin Wochenschr.* 1990 May 17; 68(10): 503-506.); 134 publicações.

Utilizaram-se os artigos mais específicos ao tema desta tese, dando-se prioridade àqueles que fossem artigos de revisão nas línguas inglesa, espanhola e alemã. Deu-se preferência a artigos com estudos clínicos em indivíduos na puberdade.

Para a descrição do quadro teórico do assunto, foram também utilizadas referências contidas em livros texto.

A glândula tireóide é responsável pela produção de hormônios calorigênicos, triiodotironina (T_3) e tetraiodotironina (T_4), que modulam um grande número de processos metabólicos sendo fundamental no desenvolvimento dos indivíduos e na manutenção do

metabolismo basal adequado para que todas as funções fisiológicas do organismo ocorram adequadamente.

Bócio simples ou atóxico é um termo utilizado para definir uma glândula tireóide aumentada de tamanho, não associada a hiper ou hipotireoidismo e que não resulta de processo inflamatório ou neoplásico (1). Uma tireóide normal deve ter o mínimo tamanho compatível com o eutireoidismo em condições de ingestão adequada de iodo (100 a 150 µg/dia). Esta glândula deve ser impalpável ou levemente palpável(2).

O aumento da glândula tireóide, bócio, pode ser causado pela presença de fatores intrínsecos e ambientais.

A causa ambiental isolada mais freqüente para o desenvolvimento de bócio é a deficiência de iodo na dieta.

Entre as causas intrínsecas, citam-se as disormonogêneses, - defeitos congênitos ou hereditários na síntese e secreção dos hormônios tireoideanos; presença de lesões inflamatórias com a formação de lesões granulomatosas (tireoidite subaguda), lesões difusas com infiltrado inflamatório e presença de anticorpos contra componentes da tireóide (Tireoidite de Hashimoto) ou pela presença de anticorpos estimuladores da tireóide (Bócio Difuso Tóxico ou Doença de Basedow Graves); resistência periférica aos hormônios da tireóide (3).

O bócio é considerado endêmico quando ocorre em um número aumentado de indivíduos numa região. Considera-se que uma área seja endêmica quando mais do que 10% de sua população ou de suas crianças de seis a 10 anos apresentam tireóides aumentadas. Este valor foi escolhido porque, em áreas onde há suprimento adequado de iodo e boas condições de nutrição, a prevalência de bócio raramente alcança 5% da

população. Dessa forma, o acometimento de 10% ou mais da população indica a presença de um fator ambiental naquela região que estaria determinando o crescimento da glândula. Na grande maioria das vezes, a deficiência de iodo na dieta é o principal fator determinante dos bócios (2).

Medeiros Neto (4), em 1982, no entanto, propôs que, se uma população de escolares de ambos os sexos apresentasse uma prevalência de mais de 5%, esta região já deveria ser considerada como zona endêmica de bócio. Este critério foi, mais recentemente, estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), United Nations Children's Fund (Unicef) e pelo International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (5).

Recentemente, observou-se que a presença de bócio ocorria quando a excreção urinária de iodo encontrava-se abaixo de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. em amostras obtidas ao acaso (6). Em outro estudo recente sobre bócio entre escolares, novamente se confirmou uma relação inversa entre a excreção urinária de iodo e o volume da tireóide.(7).

A classificação ingestão de iodo de acordo com a excreção urinária de iodo está descrita na Tabela 1.

TABELA 1
Classificação da ingestão de iodo de acordo com os níveis medianos do iodo urinário

Classificação	Iodo Urinário ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
Suficiência	≥ 10
Deficiência leve	5,0 - 9,9
Deficiência moderada	2,5 - 4,9
Deficiência grave	$< 2,5$

O método utilizado para a correção da deficiência de iodo no Brasil é a iodação do sal. No entanto, desde a primeira lei que tornou obrigatória a iodação do sal em 1953 e do programa iniciado em 1960 pelo Ministério da Saúde, para iodar o sal refinado em nosso país, ocorreram diferentes situações que dificultaram a implementação deste programa. Houve falta de iodato de potássio entre 1968 e 1974. Nesse período, somente as grandes indústrias, que importavam diretamente esta substância, continuaram adicionando iodo ao sal.

Porém, mesmo quando não havia falta declarada de iodato de potássio no Brasil, como em 1964, Gandra e colaboradores demonstraram a inadequação da iodação do sal. Os níveis médios de iodo, em várias amostras de sal, estavam em concentrações médias de $4,57 \pm 3,5$ mg por kg de sal, inferiores àquela de 10 mg por kg de sal recomendada pela lei vigente no país naquela ocasião (8).

Subseqüentemente, em 1973, Medeiros Neto descreveu que várias amostras provenientes de São Paulo, Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Paraná

ainda apresentavam quantidades insuficientes de iodo da ordem de $4,5 \pm 1,5$ mg de iodo por kg de sal (9).

A iodação do sal foi considerada satisfatória apenas no final de 1986. Em um amplo estudo em que foram analisadas 63 000 amostras de sal provenientes de diversas regiões do País, constatou-se que, na sua maioria, apresentavam teores de iodo que variaram entre 10 e 30 mg de iodo por kg de sal. Somente 0,1% das amostras não continha iodo (10).

Numa série de dosagens realizadas em amostras de sal beneficiado de 1984 até 1992, acima de 80% apresentavam níveis entre 10 e 30 mg de iodo por kg de sal. Esta ampla amostragem demonstra a adequação da iodação do sal no Brasil. Nessa mesma descrição, o autor alerta para a recente (1997) dissolução do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, órgão responsável pela aquisição, distribuição e fiscalização do conteúdo de iodato de potássio no sal para uso humano no país. Este episódio ameaça o êxito que o programa de prevenção de bócio endêmico no Brasil vinha alcançando (11).

O bócio é considerado como esporádico quando ocorre em uma porcentagem menor de indivíduos do que a descrita em áreas endêmicas. Não existem características morfológicas e funcionais que o distinguem do bócio endêmico. A única diferença encontrada entre os dois tipos de bócio é o padrão epidemiológico da sua ocorrência (12).

Durante o crescimento do indivíduo, o volume da tireóide aumenta, acompanhando o desenvolvimento que ocorre em todos os outros órgãos. No entanto, durante o período da puberdade, a glândula tireóide parece apresentar um crescimento maior. Esta variação poderia estar relacionada ao efeito dos hormônios sexuais sobre a glândula tireóide. Sugeriu-se haver uma relação entre tireóide e função das gônadas em virtude da ocorrência mais freqüente de doenças tireoideanas em mulheres do que em homens (13), e pelo

surgimento de bócio na puberdade, gravidez e menopausa. Esta aparente relação tem originado vários estudos para esclarecer o efeito do sexo e dos esteróides gonadais sobre a morfologia e a função tireoideana (14).

Burrow (15) observou que, nas áreas consideradas endêmicas, o aumento do número de casos de bócio costuma não ocorrer antes da puberdade e a maior incidência é encontrada entre as idades de dez a cinquenta anos e com uma diminuição nas décadas subseqüentes. Este padrão não ocorre com relação aos casos de bócio esporádico cujo surgimento não apresenta picos de incidência. Este autor também descreve que a glândula tireóide apresenta um aumento rápido na época da puberdade, principalmente em meninas. Não fica claro, no entanto, se este "bócio fisiológico" representaria uma deficiência funcional devido ao estresse causado pelo estirão da puberdade. O bócio tende a desaparecer subseqüentemente sem a necessidade de terapia hormonal.

Há referência que crianças pré-escolares residentes em áreas endêmicas de bócio apresentam um aumento difuso da glândula tireóide e que este crescimento se acelera na puberdade, ocorrendo mais em meninas, e constituindo-se no que se denominou de bócio colóide difuso (16).

Tajtakova et al. mediram o volume tireoideano de 921 crianças entre seis e 16 anos, numa região levemente deficiente de iodo, e constataram que o volume da glândula tireóide aumenta lentamente nas idades entre seis e 12 anos; porém observaram que um notável aumento ocorria entre os 13 e 14 anos. Este crescimento era ainda mais intenso nas idades entre 15 e 16 anos, quando a tireóide quase dobrava de volume, ao ser comparada aos valores encontrados nos 13 e 14 anos, independente do peso corporal. O índice de crescimento da tireóide foi significativamente maior ($p < 0,001$) nas meninas que nos

meninos. Estes autores também encontraram, nesta amostra, uma excreção média do iodo urinário de 78,06 µg/dia e sugeriram que a ingestão de iodo, marginalmente deficiente, pudesse ser satisfatória até as idades entre 12 e 14 anos, porém insuficiente para adolescentes no início da puberdade (17).

Recentemente, Einkenkel et al. definiram como portadores de bócio juvenil trinta escolares com idades entre 13 e 15 anos, em uma zona deficiente de iodo na Alemanha. O diagnóstico de bócio juvenil foi feito naqueles escolares que apresentaram o volume tireoideano medido pelo ultra-som acima da média encontrada ($10,7 \pm 2,4$ ml) em crianças da mesma faixa etária naquela região (18).

Rallison et al. publicaram os resultados de uma coorte constituída de 4 819 escolares entre 11 e 18 anos estudados através do exame clínico. O início do estudo foi entre os anos de 1965 e 1968, quando verificaram que 19,3/1000 indivíduos apresentavam hipertrofia difusa da tireóide com função normal. Os autores denominaram este achado como sendo bócio do adolescente e esta foi a anormalidade tireoideana mais freqüentemente encontrada. Vinte anos mais tarde, 3 121 indivíduos foram reexaminados e, dos 92 sujeitos diagnosticados inicialmente como portadores de bócio do adolescente, 60% foram classificados como normais, 20% permaneciam com o mesmo diagnóstico, que nesta fase recebeu o nome de bócio simples, 10% desenvolveram tireoidite auto-imune e 3% bócio colóide. Os autores reconhecem que a fisiopatologia desta anormalidade é pouco conhecida e que seriam necessários outros estudos longitudinais com medidas mais acuradas para um melhor esclarecimento dessas alterações (19).

Neste mesmo ano, Oberhofer et al., 1992, estudaram o volume tireoideano ao ultra-som em 1 224 crianças, entre seis e 14 anos, provenientes de uma zona não deficiente de

iodo no sul do Tirol. A média do volume tireoideano determinada pelo ultra-som foi 4,26 ml, variando entre 0,8 a 23,4 ml. Conforme esperado, os autores observaram que o volume tireoideano aumentava com a idade e a superfície corporal. Verificaram, ainda, que o volume tireoideano ao ultra-som aos seis anos era de $2,25 \pm 0,49$ ml (média \pm desvio padrão), aos 10 anos de $3,83 \pm 0,42$ ml e aos 14 anos de $6,4 \pm 0,69$ ml. Não há referência quanto ao desenvolvimento pubertário nestes indivíduos (20).

Mais recentemente, observou-se que o volume tireoideano medido pelo ultra-som em 147 escolares pré-puberais, entre seis e 14 anos, apresentava uma correlação positiva e estatisticamente significativa com a idade, prega cutânea e superfície corporal. Quando estes dados foram estudados, através da regressão linear múltipla, constatou-se que somente a superfície corporal permanecia associada ao volume tireoideano ($p < 0,01$). Foi criado, então, um índice que relacionava o volume tireoideano com a superfície corporal, denominado de Ecosup, obtido através da razão do volume tireoideano ao ultra-som em ml pela superfície corporal em m^2 . Considerou-se este índice a melhor medida para definir o volume da tireóide (21).

A puberdade é a etapa do desenvolvimento dos indivíduos caracterizada por um amadurecimento gonadal, quando ocorre um aumento dos esteróides sexuais produzidos por estas glândulas. Estes hormônios provocam um grande aumento no volume corporal e o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. O crescimento esquelético é o mais chamativo marco da puberdade. O aumento da velocidade do crescimento linear inicia nos rapazes no 3º estágio do desenvolvimento genital e no 2º dos pêlos pubianos, porém o pico da velocidade só é atingido por volta dos 14 anos em meninos e 12 anos em meninas. A massa magra, que reflete o aumento muscular, começa a aumentar no início da puberdade

em meninos e meninas. A massa gordurosa aumenta apenas nos estágios tardios da puberdade em meninas (22). Esta fase é chamada de estirão puberal, pois a estatura praticamente dobra de tamanho quando comparada ao período pré-puberal (23).

Acredita-se que o hormônio do crescimento e os esteróides sexuais contribuam para o desenvolvimento do estirão da puberdade. O aumento dos níveis de estradiol nas meninas e de testosterona nos meninos provoca um aumento na secreção do hormônio do crescimento (GH) e da somatomedina C (IGF-I) (24, 25). Há evidências experimentais que a IGF-I e IGF-II são fatores de crescimento importantes para o desenvolvimento das células foliculares da tireóide (26, 27).

A partir dessa perspectiva teórica, decidiu-se avaliar o desenvolvimento do volume tireoideano medido pelo exame ultra-sonográfico em um grupo de 164 estudantes (147 pré e 17 pós-puberais), que haviam sido estudados em 1991-2. Pretendeu-se, também, avaliar as correlações entre os estágios da puberdade, o peso, a altura, a gordura subcutânea, a excreção urinária de iodo, níveis de tiroxina, hormônio estimulante da tireóide, somatomedina C. Também foi medida a presença de anticorpo antitireoperoxidase no soro destes indivíduos para identificar aqueles portadores de Tireoidite de Hashimoto.

2 - JUSTIFICATIVA

O presente estudo justifica-se pelos seguintes motivos:

1. Existem relatos na literatura que sugerem haver um aumento da glândula tireóide na puberdade que tem sido referido como "bócio puberal" ou "bócio do adolescente". Não há, no entanto, referências de estudos prospectivos durante o período puberal que utilizaram um método preciso – ultra-som - de avaliação do volume tireoideano e que tenham levado em consideração a superfície corporal.
2. Os fatores relacionados ao possível crescimento do volume tireoideano, proporcionalmente maior do que o da superfície corporal, não estão completamente determinados. Vários aspectos não foram analisados em conjunto, como o papel da ingestão de iodo, os níveis séricos de TSH, dos hormônios sexuais e de IGF-1.

3 - OBJETIVOS

1. Avaliar a evolução do volume tireoideano durante a puberdade em estudantes da cidade de Passo Fundo, RS, levando em consideração a variação da superfície corporal.
2. Determinar os possíveis fatores associados ao crescimento da tireóide durante a puberdade.

4 – MÉTODOS

4.1 - DELINEAMENTO

Estudo de coorte contemporâneo.

4.2 - POPULAÇÃO EM ESTUDO

Estudantes em fase pré-puberal da cidade de Passo Fundo – RS.

4.3 - POPULAÇÃO ESTUDADA

Os indivíduos deste estudo provêm de uma amostra aleatória de 1 096 estudantes de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, que foram selecionados a partir de uma lista fornecida pela 7ª Delegacia de Ensino, com os 66 colégios existentes no município. Nos colégios sorteados, visitavam-se as salas de aula e, nestas, era solicitado ao professor que dissesse um número de um a 10. A partir deste número, convidavam-se os estudantes que ocupassem os lugares na sala de aula dos múltiplos deste algarismo, iniciando-se pela esquerda, e prosseguindo-se no sentido do relógio até que se completasse o número de alunos determinado para aquela turma. Nos anos de 1991 e 1992, a presença de bócio avaliada clinicamente de acordo com o método recomendado pela OMS em 1 096 estudantes. A medida do volume tireoideano foi realizada em um subgrupo de 164 indivíduos. Todos os alunos definidos como tendo bócio ao exame clínico (n =115), foram

convidados a realizar o exame ultra-sonográfico da tireóide porém somente 98 estudantes concordaram em participar do estudo. Entre os 981 estudantes considerados sem bócio, um em cada oito indivíduos foram sorteados e convidados para realizarem o ultra-som da tireóide, para o estabelecimento de valores normais do volume da glândula. Dessa forma, entre o grupo dos 122 indivíduos sorteados, 66 concordaram em participar. Para o estudo atual, tentou-se a reavaliação de todos os 164 estudantes que haviam participado do estudo sobre bócio endêmico nos anos de 1991 e 1992 e que tiveram as suas tireóides medidas pelo ultra-som juntamente com medidas antropométricas de peso e altura.. Para localização desses alunos, utilizaram-se as seguintes estratégias: inicialmente, procurou-se a identificação dos escolares através de informações obtidas no colégio que haviam freqüentado na ocasião do primeiro estudo. Os alunos localizados eram imediatamente convidados a participarem da reavaliação. Nessa oportunidade, perguntavam-se aos alunos encontrados informações sobre a localização de outros colegas da mesma turma, que já não estudavam naquele colégio. Para todos os alunos assim identificados, e que possuíssem endereço, foram enviadas três cartas subseqüentes, convidando-os para o estudo. Nessas cartas eram colocado o telefone do autor e o endereço do consultório médico que estava localizado em área central e em frente ao maior hospital da cidade, sendo fácil de ser encontrado.

Paralelamente, foram colocados cartazes nos locais de maior afluência de pessoas, como supermercados, bares e igrejas, nas respectivas regiões onde os estudantes moraram anteriormente, solicitando que entrassem em contato com o autor. Os alunos, cujos endereços se tivessem, e que não houvessem comparecido ou entrado em contato, através das convocações anteriores, eram visitados pessoalmente, sendo-lhes oferecido transporte em carro particular até a clínica onde estava se realizando o exame físico. Para os alunos

ainda não encontrados por estes métodos, foram divulgados seus nomes em um programa radiofônico de uma rádio popular da cidade. Os convites foram feitos em três períodos subseqüentes de uma semana, durante cinco dias úteis, nos meses de outubro a dezembro de 1996. O programa atingia aproximadamente quarenta mil pessoas a cada emissão. Foram identificados e reavaliados 96 indivíduos, e considerados perdidos os alunos que nunca foram localizados ou que mudaram de cidade ou aqueles que, mesmo visitados três vezes, negaram-se a comparecer ao local de exame. Um número de estudantes não participou devido à negativa dos pais em fornecer a permissão para o exame, conforme exposto na Tabela 2. Dessa maneira, 68 alunos (41,9%) foram considerados perdidos para o estudo. Da amostra inicial de 164 indivíduos, 17 haviam sido definidos como puberais e 147 como pré-puberais com base na presença ou não de pêlos axilares. Foram reestudados 89 dos escolares pré-puberais e sete dos considerados puberais.

De acordo com dados da 7ª Delegacia de Ensino e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, os alunos eram provenientes de três classes socioeconômicas. Estas instituições utilizam os critérios da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado, que classificam os indivíduos nas classes socioeconômicas definidas pelas letras A, B, C, D e E. As pessoas da classe A seriam originárias do estrato socioeconômico mais alto (classe alta) e as pertencentes à letra E, ao estrato mais baixo (classe baixa). As pessoas das classes B, C e D pertenceriam a grupos socioeconômicos intermediários (classe média). Esta classificação utiliza um questionário que estuda a escolaridade, propriedade de eletrodomésticos, automóveis, dependências na moradia e número de empregados do chefe de família. Os 164 alunos iniciais eram oriundos das seguintes classes socioeconômicas: classe baixa - 78 (47%), média - quarenta (24%) e alta 46 (28%). Dos 96 indivíduos efetivamente estudados, 37 pertenciam à classe alta (38%), vinte à

classe média (20,8%) e 39 à classe baixa (40,6%). A proporção de indivíduos nas diferentes classes socioeconômicas foi semelhante entre as amostras ($\chi^2 = 2,12$; $p = 0,34$). Estes dados estão representados na Tabela 3. No entanto, quando foram comparadas as proporções de indivíduos efetivamente estudados com a distribuição das classes socioeconômicas de toda a população da cidade, verificou-se que a amostra continha proporcionalmente mais indivíduos da classe sócioeconômica alta quando comparadas com as outras ($\chi^2 = 30$; $p < 0,0001$; Tabela 4). De fato, comparando-se a distribuição das classes sociais dos indivíduos perdidos ($n=68$) e dos efetivamente estudados ($n=96$) observou-se, também, que na amostra atual havia mais indivíduos da classe social alta ($\chi^2 = 12$; $p=0,002$; Tabela 5). Dessa forma, constatou-se que foram perdidos, proporcionalmente, mais indivíduos das classes média e baixa quando comparados com a classe alta.

Quando foram comparadas as outras características da amostra inicial e dos alunos perdidos, constatou-se que esses últimos eram mais velhos. A proporção de sexo, a presença de bócio ao exame clínico, o peso, a altura, a superfície corporal, prega cutânea, volume da tireóide ao ultra-som e índice Ecosup foram semelhantes entre os dois grupos (Tabela 6).

TABELA 2

Distribuição dos alunos não incluídos no estudo de acordo com as respectivas classes socioeconômicas e os motivos da não inclusão

	Não encontrados	Visitados três vezes	Sem permissão	TOTAL
Classe alta	10	-	1	11
Classe média	18	2	-	20
Classe baixa	33	3	1	37
Total	61	5	2	68

TABELA 3

Número de indivíduos estudados em 1991-1992 (amostra inicial) e número de indivíduos analisados em 1995-1996 (amostra atual), de acordo com a classe socioeconômica

Classe socioeconômica.	Amostra inicial	%	Amostra atual	%
Classe alta	46	28	37	38,5
Classe média	40	24,4	20	20,8
Classe baixa	78	47,6	39	40,6
Total	164	100	96	100

$\chi^2 = 2,12$; $p = 0,34$ para a proporção de indivíduos em cada classe socioeconômica nos dois estudos.

Os indivíduos estão expressos em números absolutos e porcentagem de escolares.

TABELA 4

Comparação da proporção de indivíduos na amostra e na população da cidade com relação às classes socioeconômicas

	n	Classe alta %	Classe média %	Classe baixa %
População de Passo Fundo	150205	5,6	35,2	59,2
Amostra atual	96	38	20,8	40,6

$\chi^2 = 30$; $p < 0,0001$ para classes alta e média.

Os indivíduos estão expressos em números absolutos e apresenta-se a porcentagem de escolares que participaram do estudo atual e da população.

TABELA 5

Comparação da proporção de indivíduos na amostra e dos indivíduos perdidos para o estudo com relação às classes socioeconômicas

	n	Classe alta %	Classe média %	Classe baixa %
Perdidos	68	16,2	29,4	54,4
Estudados	96	38	20,8	40,6

$\chi^2=12$; $p=0,002$ para classes média e baixa.

Os indivíduos estão expressos em números absolutos e apresenta-se a porcentagem de escolares que participaram do estudo atual e da população.

TABELA 6

Comparação das características dos estudantes estudados com aqueles considerados perdidos

	Amostra inicial	Alunos perdidos	p
Sexo(M/F)	56/40	37/31	0,17
Bócio clínico (1/2/3/4/5)‡	37/33/10/15/1	33/16/8/11	0,16
Idade (anos)	9,7±1,5	10,4±1,8	0,004
Peso (kg)	32,2±8,3	32,8±8,2	0,27
Altura (m)	1,38±0,10	1,39±0,11	0,38
Prega cutânea (cm)	1,33±0,58	1,33±0,57	0,96
Superfície corporal (m ²)	1,12±0,17	1,19±0,18	0,36
Volume da tireóide pela ecografia (ml)	5,8±2,1	5,6±2,0	0,83
Índice Ecosup	5,2±1,7	5,0±1,7	0,6

‡ Graus de Bócio: 1=0; 2=1a; 3=1b; 4=II e 5=III.

Em virtude de haver somente 1 jovem com bócio grau 5 no grupo dos indivíduos estudados, este foi anexado ao grupo dos indivíduos com bócio grau 4, para realização do *qui quadrado*.

4.4 - FATORES EM ESTUDO

- Volume tireoideano ponderado pela superfície corporal em indivíduos na puberdade;
- Excreção urinária de iodo;
- Sexo dos indivíduos;
- Estágios da puberdade;
- Somatomedina C (IGF I), Tiroxina total (T₄ total), Hormônio estimulante da tireóide (TSH).

4.5 - DESFECHOS

- Variação do volume da tireóide no período observado (volume atual - volume anterior).
- Correlações entre o crescimento tireoideano e as outras variáveis em estudo.

4.6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foram obtidos os seguintes dados de identificação: nome do aluno e da escola, série, endereço, naturalidade, procedência, idade, sexo, uso de medicação, se era portador de doença tireoideana e se tinha história familiar de doença tireoideana.

O peso foi obtido com o aluno vestindo roupa leve, sem sapatos, em uma balança de solo, acoplada a um estadiômetro, da marca Filizola, com uma sensibilidade mínima de cem gramas no peso. Para a obtenção da altura, o indivíduo foi medido na posição vertical em um estadiômetro fixo a uma parede, com sensibilidade de um milímetro. A cabeça era posicionada de maneira que uma linha imaginária que passasse pelo orifício auricular e a órbita ficasse paralela ao solo (28).

A superfície corporal foi obtida em um nomograma padrão onde, quando confrontados os valores da estatura com os do peso, se obtém aquela medida expressa em metros quadrados.

A medida da prega cutânea foi feita com um paquímetro, da marca Crescoorf, com uma sensibilidade de um milímetro, na parte posterior do braço dominante. O indivíduo ficava com o braço fletido num ângulo de noventa graus e com a palma voltada para cima. O local da medida foi a metade da distância entre a proeminência óssea superior e lateral do ombro e a proeminência do olécrano. Foram efetuadas duas medidas e foi considerado a média dos valores encontrados como a espessura da prega cutânea.

4.6.1 - Desenvolvimento puberal

Os estágios do desenvolvimento puberal foram definidos após exames dos genitais e das mamas (meninas) de acordo com a classificação de Tanner (29 e 30). O exame dos pacientes foi realizado pelo autor e por um estudante treinado.

Desenvolvimento genital (pênis):

Estágio 1. Pré-adolescente. Testículos, escroto e pênis são aproximadamente do mesmo tamanho e proporções que no início da infância.

Estágio 2. Aumento do escroto e testículos. A pele do escroto torna-se avermelhada e muda de textura. Há pouco ou nenhum aumento do pênis neste estágio.

Estágio 3. Aumento do pênis, que ocorre no início em comprimento. Crescimento adicional dos testículos e escroto.

Estágio 4. Aumento do pênis, que cresce em largura e com o desenvolvimento da glândula. Testículos e escroto encontram-se maiores; a pele do escroto torna-se mais escura.

Estágio 5. Genitália adulta em tamanho e forma.

Desenvolvimento mamário:

Estágio 1. Pré-adolescente: somente elevação dos mamilos.

Estágio 2. Fase do "botão" mamário: elevação das mamas e mamilos como pequenos montes. Aumento do diâmetro da aréola.

Estágio 3. Aumento adicional e elevação das mamas e aréolas, ainda sem separação dos seus contornos.

Estágio 4. Projeção da aréola e mamilo para formar um montículo secundário acima do nível das mamas.

Estágio 5. Estágio maduro: projeção somente do mamilo, devido à recessão da aréola em relação ao contorno geral da mama.

Pêlos pubianos:

Estágio 1. Pré-adolescente. O véu que recobre a região pubiana não é diferente daquele que recobre a parede abdominal, ou seja, ausência de pêlos pubianos.

Estágio 2. Crescimento esparsos de lanugem mais longa e mais pigmentada, lisos ou pouco enrodilhados, principalmente ao longo dos lábios ou da base do pênis.

Estágio 3. Pêlos mais escuros, mais grossos e mais enrodilhados. Os pêlos espalham-se de maneira esparsa sobre a junção da púbis.

Estágio 4. Pêlos do tipo adulto, mas a área coberta é menor que no adulto. Sem extensão para a superfície medial das coxas.

Estágio 5. Pêlos do tipo adulto em quantidade e características, com distribuição de padrão horizontal (ou classicamente feminino). Extensão para a superfície interna das coxas mas ainda não em direção à linha alba ou a qualquer outro lugar acima do triângulo invertido (extensão para cima em direção à linha alba ocorre mais tarde e é caracterizado como Estágio 6).

Utilizou-se, como critério de puberdade para meninas, a presença do botão mamário com elevação das mamas e mamilos junto com aumento da aréola e, também, pela presença, na genitália, de lanugem longa, discretamente pigmentada, lisos ou um pouco enrodilhados, principalmente ao longo dos lábios. Entre os meninos, foram considerados púberes aqueles que apresentassem um volume testicular igual ou maior que quatro ml medidos comparativamente pelo orquidômetro de Prader. Além disso, foram igualmente valorizados os indivíduos que apresentassem escurecimento e enrugamento da pele do escroto junto com pêlos, iguais aos descritos para meninas, na base do pênis. Todos estes eventos são definidos como estágio II na classificação de Tanner (29 e 30).

4.6.2 - Avaliação da tireóide

Os estudantes foram avaliados clinicamente para a definição de bócio à palpação. Foram utilizados os critérios recomendados pela OMS (2) que define os achados do exame clínico em estágios, conforme relacionado a seguir:

- Grau 0 - Ausência de tecido tireoideano palpável.
- Grau Ia - Tireóide somente palpável com os lobos laterais maiores que a falange distal do polegar da criança que está sendo examinada.
- Grau Ib - Tireóide visível à deglutição com a cabeça em extensão.
- Grau II - Tireóide visível com a cabeça em sua posição normal.
- Grau III - Tireóide visível a distância.

A palpação foi realizada pelo mesmo examinador que realizou o exame físico nesses estudantes no estudo anterior, o autor deste estudo e o acadêmico que acompanhou todo o seu desenrolar. Foi utilizada uma técnica padronizada que consistia em colocar-se em frente à criança que vai ser examinada e solicitar que deglutisse com a cabeça em posição normal e, posteriormente, com a cabeça em extensão para realizar a inspeção da glândula. Em seguida, palpar a tireóide, colocando-se atrás do aluno a ser examinado, utilizando as polpas digitais e pedindo para que o indivíduo deglutisse novamente (31).

A medida da tireóide ao ultra-som foi realizada pelo mesmo médico que realizou os exames anteriormente e que desconhecia os achados do exame clínico. O coeficiente médio de variação intra-observador foi de 3,9%. Utilizou-se o aparelho Aloka 650 e um transdutor de 7,5 MHz. Para o cálculo do volume tireoideano, utilizou-se a fórmula: diâmetro ântero-posterior x diâmetro transversal x diâmetro longitudinal x 0,52 de cada lobo. Posteriormente, foi efetuada a soma de cada lobo para a obtenção do volume total.

Esta fórmula, que define o volume de estruturas ovóides, é considerada adequada para avaliação dos lobos da tireóide (32).

Foi obtido o índice Ecosup que é a razão entre volume tireoideano medido pelo ultra-som dividido pela superfície corporal e cujos resultados estão expressos em ml/m² (33).

4.7 - EXAMES LABORATORIAIS

Na ocasião do exame físico foram colhidas amostras de urina e sangue venoso. O sangue foi colhido por punção venosa no braço, após um período de garroteamento necessário para tornar a veia visível ou palpável. A amostra obtida era deixada em temperatura ambiente até que houvesse coagulação. Este material era, em seguida, centrifugado a três mil rotações por minuto durante cinco minutos, sendo que, ao final, era retirada uma alíquota de soro que era congelada a -20 °C até a sua análise. Uma amostra de urina era coletada em tubos plásticos no momento da consulta e também congelada a -10 °C.

4.7.1 - Hormônios tireoideanos

As dosagens de T₄ e do hormônio estimulante da tireóide (TSH) foram realizadas no Laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A dosagem de T₄ total foi feita por radioimunoensaio, utilizando-se o *kit* comercial: Coat-A-Count®, Diagnostic Products Corporation. Trata-se de um radioimunoensaio de fase sólida cujos procedimentos para dosagem incluem o uso de tubos recobertos por anticorpos antitiroxina. São colocadas alíquotas dos soros dos pacientes e tiroxina marcada com ¹²⁵I.

O T₄ marcado com ¹²⁵I compete pelos sítios existentes nos anticorpos do tubo. Após incubação e decantação, a radiação nos tubos é medida em um contador gama. Os resultados são confrontados com uma curva feita com concentrações conhecidas de T₄ e, então, se obtém a concentração do hormônio. A sensibilidade aproximada é de 0,25 µg/dL. De acordo com informações do fabricante, a variação intra-ensaio é de 2,8% e a inter-ensaio de 5,9%. Coeficiente de variação em alguns ensaios realizados na mesma época no laboratório do Hospital de Clínicas foram: intra-ensaio 4,1 % (n=10) e inter-ensaio 10,9% (n=8). A faixa de referência para o T₄ total era de 4,5 a 12,5 µg/dL.

O TSH foi medido por meio de ensaio imunoradiométrico (Irma) através do *kit* da IMMUNOTECH, Coulter Company. Este é um ensaio no qual é feito um “sanduíche” entre dois anticorpos dirigidos a dois epítomos da molécula que reagem sem haver competição entre eles. O soro a ser estudado é colocado em tubos que são recobertos por um primeiro anticorpo monoclonal e, em seguida, recebem um segundo anticorpo marcado por ¹²⁵I. O primeiro anticorpo está imobilizado na parede interna dos tubos. O outro anticorpo está marcado radioativamente para a detecção. O analisado presente nos soros desconhecidos, padrões e controles é ligado a ambos os anticorpos para formar um complexo “sanduíche”. Os materiais não ligados são removidos pela decantação e lavagem dos tubos e a ligação da radioatividade é medida em um contador gama e a curva de calibração é estabelecida. Os valores desconhecidos são interpolados nesta curva e, desta forma, consegue-se determinar as concentrações de TSH. O coeficiente de variação intra-ensaio é de 3±0.08 e inter-ensaio 5±0.12%. A faixa de referência em indivíduos eutiroideanos é de 0,17 a 4,05 mIU/l.

4.7.2 - Dosagem de iodo urinário

As amostras de urina congeladas foram enviadas e analisadas no Laboratório do Serviço de Endocrinologia da Faculdade Paulista de Medicina. A medida do iodo urinário foi feita através de método que utiliza como agente oxidante da urina o persulfato de amônio 1M, seguida de agitação e aquecimento das amostras. O final da reação é automatizado, transferindo-se o volume final da reação colorimétrica para placas de microtitulação com leitura a 405 nm automatizada no "Microplate Reader" (Genetic Systems, USA), sendo o conteúdo de iodo nas amostras obtido por comparação das leituras com a curva padrão e expresso em $\mu\text{g/dl}$ (34-35). A sensibilidade do método é de 2 $\mu\text{g/dl}$. Os coeficientes de variação são: intra-ensaio (n=11): 12,6% e 2,3% para valores médios de excreção urinária de iodo de 8,9 $\mu\text{g/dl}$ e de 27,7 $\mu\text{g/dl}$; respectivamente; inter-ensaio (n=47): 15,5% e 10,0% para valores médios de excreção urinária de iodo de 9,9 $\mu\text{g/dl}$ e de 26,2 $\mu\text{g/dl}$, respectivamente.

4.7.3 - Anticorpos antitireoperoxidase

Para diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto utilizou-se a medida de anticorpos antitireoperoxidase por radioimunoensaio (RIE). Esta técnica é mais acurada que a hemaglutinação, quando comparados níveis de anticorpos através das duas técnicas, e utilizando como padrão ouro, o diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto por achados histológicos em material retirado por biópsia de agulha. Verificou-se que a presença de níveis positivos de anticorpos antitireoperoxidase por radioimunoensaio (89,7%) eram bem maiores do que quando estes mesmos anticorpos eram dosados por hemo-aglutinação (27,6%) na presença de Tireoidite de Hashimoto comprovada na histologia.(36)

Utilizou-se o *kit* comercial DYNOfest® anti-TPO que realiza dosagem radioimunológica por competição entre os auto-anticorpo antitireoperoxidase do soro dos pacientes e auto-anticorpos que revestem o tubos com peroxidase marcada com ^{125}I . Durante o período de incubação, os anticorpos monoclonais anti-TPO ligam-se a peroxidase marcada com ^{125}I e formam um complexo. Os auto-anticorpos anti-TPO provenientes do soro dos indivíduos ou dos tubos padrões entram em competição com os anticorpos monoclonais da superfície dos tubos, ambos fazendo ligações com a TPO marcada. Se houver uma concentração elevada de anticorpos anti-TPO no soro do paciente haverá uma maior ligação da TPO marcada com os anticorpos deste soro, havendo uma a uma redução da ligação do traçador (TPO marcado) com a face do tubo. Desta forma, a radioatividade medida é inversamente proporcional à concentração dos anticorpos no tubo testado.

A medida dos anticorpos anti-TPO é realizada a partir de uma curva padrão realizada com soros com concentração conhecida de TPO. Os valores desconhecidos dos pacientes são plotados na curva, obtendo-se o valor do anticorpo anti-TPO naquele soro. O coeficiente de variação intra-ensaio é de 3,95% e o inter-ensaio de 6,13%, de acordo com especificações do fabricante. São considerados positivos para Tireoidite de Hashimoto indivíduos que apresentem valores de anti-TPO superiores a 60 U/ml.

4.7.4 - Determinação dos fatores de crescimento semelhantes à insulina

A somatomedina C (IGF-1) foi medida através de ensaio imunorradiométrico (Irma), utilizando-se *kit* comercial da Nichols Institute Diagnostics, Califórnia, Estados Unidos. Esta técnica emprega dois anticorpos policlonais purificados com afinidade a duas

regiões restritas da molécula da somatomedina C. O anticorpo para a parte C terminal, que compreende a seqüência de aminoácidos de 62-70, é biotilado para a captura e o anticorpo para as seqüências de aminoácidos 1-23 e 42-61 são radiomarcados para a detecção.

A amostra do paciente é acidificado para separar as somatomedinas das proteínas carregadoras (IGFBPs). Então, uma quantidade de IGF-II é adicionada ao ensaio para bloquear os locais de ligação da IGFBP de se combinar novamente com a IGF-I liberada.

A amostra acidificada do paciente é incubada simultaneamente com esferas cobertas com avidina, anticorpo biotilado e o anticorpo radiomarcado. Cada tubo é, então, mantido em incubação durante quatro horas em um sistema de rotação e, dessa maneira, a IGF I forma um "sanduíche" na fase sólida. Devido à alta afinidade da biotina e a avidina, este composto se apresenta da seguinte forma:

Esferas cobertas com avidina-anticorpo biotilado-IGF-I-anticorpo radiomarcado.

No final da incubação, as esferas são lavadas para remoção dos componentes não ligados e a radioatividade ligada à fase sólida é medida por um contador gama. A radioatividade ligada a cada esfera é diretamente proporcional à quantidade de IGF-I na amostra.

Uma curva dose resposta de radioatividade versus concentração de IGF-I é gerada, usando os resultados obtidos de padrões que são concomitantemente medidos na amostra acidificada. As concentrações de IGF-I presentes nos controles acidificados e as quantidades de IGF-I das amostras são determinadas a partir desta curva.

O coeficiente de variação intra-ensaio fornecido pelos fabricantes e três amostras subsequentes é: 4,6; 3,3 e 4,1% e o coeficiente inter-ensaio é de 15,8; 10,3 e 9,3%.

4.7.5 Determinação da globulina ligada a tiroxina

A globulina ligada a tiroxina (TBG) é uma inter alfa globulina com peso molecular de cerca de 60 000 e possui 13% de carboidratos na sua molécula. Ela é sintetizada no fígado e tem uma meia vida de 5 dias. A TBG é específica e quantitativamente a mais importante proteína sérica para o transporte da tiroxina(T4) e da triiodotironina(T3). Uma molécula de TBG pode ligar-se a uma molécula de tiroxina ou uma molécula de triiodotironina e os estudos de afinidade demonstraram que o T4 é mais avidamente ligado a TBG que o T3. A albumina e a pré-albumina tem pouca expressão como carregadoras de T4 em circunstâncias normais .

A TBG encontra-se aumentada na gravidez, durante o uso de estógenos ou anticoncepcionais e de forma congênita ao passo que encontra-se diminuída na síndrome nefrótica, na insuficiência hepática, durante o uso de andrógenos e de forma congênita.

Sua aplicação prática é na estimativa dos níveis de T4 livre cujo valor é obtido utilizando-se o índice T4 total/TBG. A média do índice T4 total/ TBG ($\text{ngT4/ml} \times 1000/\mu\text{g g TBG/m}$) em indivíduos normais é $4,3 \pm 1,2$. Desta forma, encontrar-se-á uma diminuição deste índice nos casos de hipotireoidismo e um aumento nos casos de hipertireoidismo. Sua dosagem é importante para identificar os indivíduos que apresentem a anomalia genética que cursa com níveis baixos de TBG e, devido a isto, encontram-se valores baixos de T4 total podendo estes resultados levantar a suspeita de hipotireoidismo. Estes indivíduos, no entanto, apresentam níveis de T4 livre, índice T4 total/TBG e TSH normais, indicativos de eutireodismo.

Para a dosagem da TBG utilizou-se um radioimunoensaio RIA-gnost® TBG fabricado pela Cis-biointernacional, França. Este ensaio utiliza o princípio da análise da

competição da ligação protéica. A TBG sérica compete com a TBG marcada com ^{125}I por um limitado número de locais de ligação em anticorpos altamente específicos. Uma vez que a reação tenha atingido estado de equilíbrio a TBG livre é separada do complexo TBG-anticorpo pela precipitação deste por polietilenoglicol. O precipitado é centrifugado e o sobrenadante é aspirado e decantado e a atividade do ^{125}I é medida. A quantidade de TBG do soro do paciente pode ser obtida numa curva padrão feita com contagens conhecidas de TBG. A faixa de referência em indivíduos normais entre 11 e 16 anos é $24.1 \pm 6,5 \mu\text{g g/ml}$ e entre 17 e 60 anos é de $20,5 \pm 4,8 \mu\text{g g/ml}$. O ensaio mede a TBG numa amplitude desde 0 a $80 \mu\text{g g/ml}$ e sua precisão máxima ocorre entre 7 e $50 \mu\text{g g/ml}$.

4.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas estudadas, em condições iniciais e após o tempo de evolução, foram comparadas pelo teste t de Student quando os dados tinham distribuição normal, caso contrário utilizou-se o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas. Utilizaram-se os testes de Pearson ou Spearman para avaliar correlações de variáveis cujos dados apresentassem características paramétricas ou não paramétricas, respectivamente. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do *qui quadrado* ou, se indicado, teste exato de Fisher. Foi empregado o teste de regressão linear múltipla, considerando como variável dependente a variação do volume da tireóide observado e como variáveis independentes: idade, sexo, estágios da puberdade, excreção urinária de iodo e as medidas hormonais. O nível de significância aceito na análise dos resultados foi de 5%.

4.9 - ASPECTOS ÉTICOS

Foi obtido consentimento informado por escrito dos pais dos indivíduos, em virtude de tratar-se de estudo considerado com risco maior que mínimo (realização de exame ultrassonográfico e coleta de amostras de sangue).

Os indivíduos, nos quais se identificou a presença de alguma enfermidade da tireóide, foram avisados do resultado anormal dos seus testes, fornecida cópia dos resultados e recomendado que procurassem seus médicos assistentes. Foi oferecido tratamento gratuito para aqueles indivíduos com dificuldades econômicas.

Este projeto foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5 - RESULTADOS

5.1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA DE ESCOLARES ESTUDADA

Durante os anos de 1995 e 1996, foram reavaliados 96 escolares da amostra inicial de 147 alunos que haviam sido submetidos à ecografia de tireóide no período de 1991 e 1992. O intervalo entre os dois estudos variou de três a cinco anos ($4,2 \pm 0,55$ anos). As características antropométricas desses pacientes estão descritas na Tabela 7.

Não houve variação da prega cutânea, o que indica que, em média, não ocorreu um aumento desproporcional da massa gordurosa. Como era de se esperar, houve um aumento do peso e da altura e, conseqüentemente, da superfície corporal. O volume da tireóide e o índice Ecosup também aumentaram significativamente, indicando que o volume da glândula tireóide aumentou mais do que a superfície corporal.

As características laboratoriais dos 96 alunos que participaram do estudo estão descritas na Tabela 8. A maioria dos escolares (89,6%) apresentou valores normais de TSH porém, 10 indivíduos, apresentaram os níveis de TSH superiores ao limite superior de referência com a média de $5,9 \pm 1,46$ mIU/l (variação 4,5 a 8,6). Todos esses, no entanto, apresentavam valores de T_4 total dentro dos limites de referência. Em três estudantes dos que apresentavam TSH elevado, foi feito o diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto. Quando foram comparados os sete indivíduos sem Tireoidite de Hashimoto com TSH

acima do limite de referência com os demais indivíduos com TSH dentro dos limites de referência não se encontrou diferenças entre o volume da tireóide, índice Ecosup, T₄ total, iodo urinário ou IGF I entre os grupos. Posteriormente, estes sete estudantes foram localizados e foi realizada nova dosagem de TSH e T₄ total. Os valores do TSH encontrados desta vez, estavam dentro dos limites de referência e os resultados repetidos do T₄ total continuaram dentro dos limites normais. Sete indivíduos (7,3%) apresentaram o T₄ total abaixo dos valores de referência, mas entre eles não havia nenhum caso de Tireoidite de Hashimoto. Em cinco destes indivíduos, dos quais havia soro congelado disponível, realizou-se dosagem da TBG e os resultados obtidos estavam dentro dos limites de referência. A média da TBG nestes estudantes foi de $20,7 \pm 2,9$ µg/ml. Três destes indivíduos foram localizados posteriormente e foi feita nova dosagem de T₄ total e TSH e os resultados, assim encontrados, estavam dentro dos limites de referência. Portanto, quase todos os estudantes sem Tireoidite de Hashimoto que apresentaram dosagens de T₄ total ou TSH fora dos limites de referência na primeira dosagem mostram níveis normais numa segunda dosagem. Três estudantes, entretanto, apresentaram níveis de T₄ total abaixo dos níveis de referência porém sem apresentarem diminuição da TBG e sem alterações nos níveis de TSH e não foram localizados quando da ocasião da nova coleta de sangue.

Em relação ao iodo urinário, a mediana foi 25,2 µg/ml, porém quatro indivíduos apresentaram valores abaixo de 10 µg/dl e, em um destes escolares, os valores de iodo urinário eram menores do que 5 µg/dl.

TABELA 7

Características antropométricas dos 96 alunos que participaram do primeiro (1991-1992) e do segundo (1995-1996) estudos

	1991-1992	1995-1996	P
Idade (anos)	9,7 ± 1,5	13,7 ± 1,6	<0,0001
Peso (kg)	32,2 ± 8,3	51 ± 11	<0,0001
Altura(m)	1,38 ± 0,1	1,59 ± 0,09	<0,0001
Prega cutânea (cm)	1,4 ± 0,7	1,34 ± 0,80	0,53
Superfície corporal (m ²)	1,13 ± 0,17	1,5 ± 0,19	<0,0001
Volume da tireóide (ml)	5,8 ± 2,1	9,9 ± 3,7	<0,0001
Índice ECOSUP(ml/m ²)	5,2 ± 1,7	6,4 ± 2,2	<0,0001

Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão.

TABELA 8

Valores dos níveis de T₄, TSH, IGF-I séricos e iodo urinário dos 96 indivíduos que participaram do segundo estudo

Variável	Resultado	Variação
Tiroxina total (µg/dl)	6,81 ± 1,8	2,1 - 12,4
TSH (mUI/L)	2,43 ± 1,41	2,1 - 8,04
IGF-I (ng/ml)	502,1 ± 186,3	88,5 - 986,8
Iodo urinário (µg/dl)	22,72 ± 6,13	3,3-30,3

Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão e variação.

5.2 - PACIENTES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Em sete pacientes foi estabelecido o diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto. As características desses pacientes estão expressas na Tabela 9. Observou-se que apresentava uma maior frequência em mulheres e que o volume da tireóide medido por ultrasonografia, corrigido pela superfície corporal, era maior do que os pacientes sem tireoidite. Além disto, observou-se que, no grupo de pacientes com Tireoidite de Hashimoto havia mais indivíduos com tireóide palpável e os valores de TSH sérico eram mais elevados. Em três indivíduos, os valores de TSH estavam acima dos valores de referência. Os níveis de iodo urinário no grupo de indivíduos com Tireoidite de Hashimoto eram mais baixos que os no grupo sem tireoidite, porém esta diferença foi marginalmente significativa.

TABELA 9

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de Tireoidite de Hashimoto

Característica	Com Tireoidite de Hashimoto	Sem Tireoidite de Hashimoto	p
Sexo (M/F)	1/6	55/34	0,014
Idade (anos)	13,6 ± 1,6	13,7 ± 1,6	0,85
Presença de bócio ao exame clínico	3/4	31/58	0,006
Volume da tireóide (ml/m ²)	12,7 ± 5,6	9,7 ± 3,4	0,038
Variação do volume da tireóide (ml/m ²)	0,9 ± 3,1	1,2 ± 1,7	0,81
Iodo urinário (µg/dl)	18,9 ± 9,8	23,0 ± 5,7	0,08
T ₄ total (µg/dl)	6,4 ± 0,95	6,9 ± 1,9	0,52
TSH (mUI/L)	3,85 ± 2,6	2,32 ± 1,2	0,019
IGF 1 (ng/ml)	508,1 ± 189,3	501,6 ± 187,1	0,93

Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão ou número de pacientes com a característica analisada.

5.3 - ANÁLISE DA VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS ENTRE OS 89 INDIVÍDUOS SEM TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Os principais parâmetros antropométricos dos indivíduos sem Tireoidite de Hashimoto analisados nos dois períodos de estudo estão descritos na Tabela 10. Durante o período do estudo, houve um aumento da altura, do peso, da superfície corporal. Quando, utilizando-se a média da idade, altura e peso dos indivíduos da amostra, se observou que, no início do estudo, os meninos estavam justamente acima do percentil 50% e encontravam-se logo abaixo deste limite na avaliação atual. As meninas iniciaram o estudo acima do percentil 50% e atingiram o percentil 25%. Estes resultados estão expressos nas curvas de crescimento da National Center for Health Statistics conforme se encontram nas Figuras 1 e 2. Não se encontrou diferença na prega cutânea entre os dois períodos de estudo.

TABELA 10

Características gerais dos alunos sem Tireoidite de Hashimoto que participaram do primeiro (1991-1992) e segundo (1995-1996) estudos (n- 89)

	1991-1992	1995-1996	P
Idade (anos)	9,7 ± 1,5	13,7 ± 1,6	<0,0001
Peso (kg)	32,1 ± 8,3	51,1 ± 10,7	<0,0001
Altura (m)	1,38 ± 0,1	1,59 ± 0,09	<0,0001
Prega cutânea (mm)	1,4 ± 0,7	1,34 ± 0,80	0,59
Superfície corporal (m ²)	1,13 ± 0,17	1,5 ± 0,19	<0,0001
Volume da tireóide (ml)	5,6 ± 1,6	9,7 ± 3,4	<0,0001
Índice Ecosup (ml/m ²)	5 ± 1,5	6,2 ± 2,2	<0,0001

Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão.

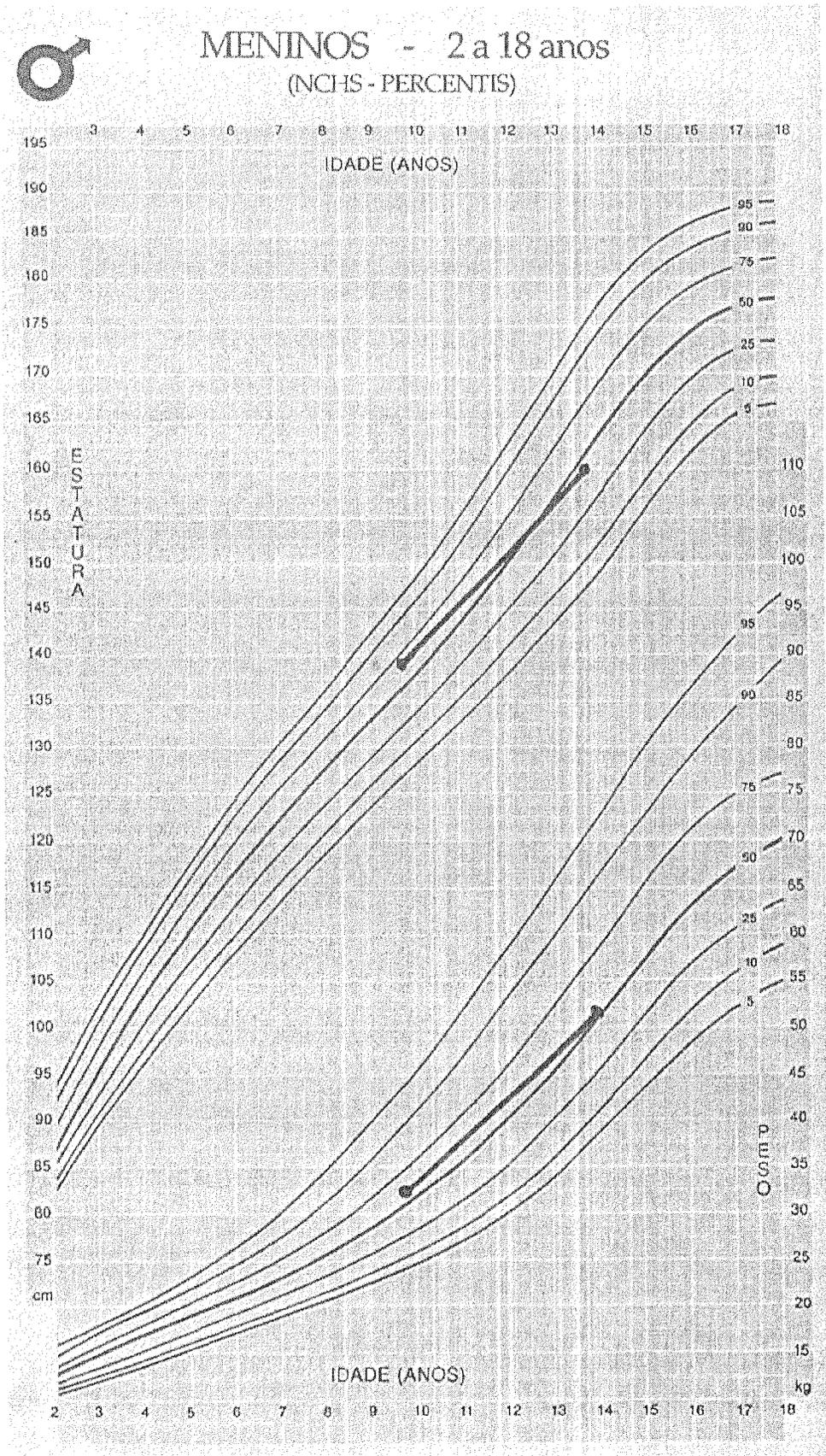


FIGURA 1 - Variação do peso e altura dos meninos durante os dois períodos do estudo

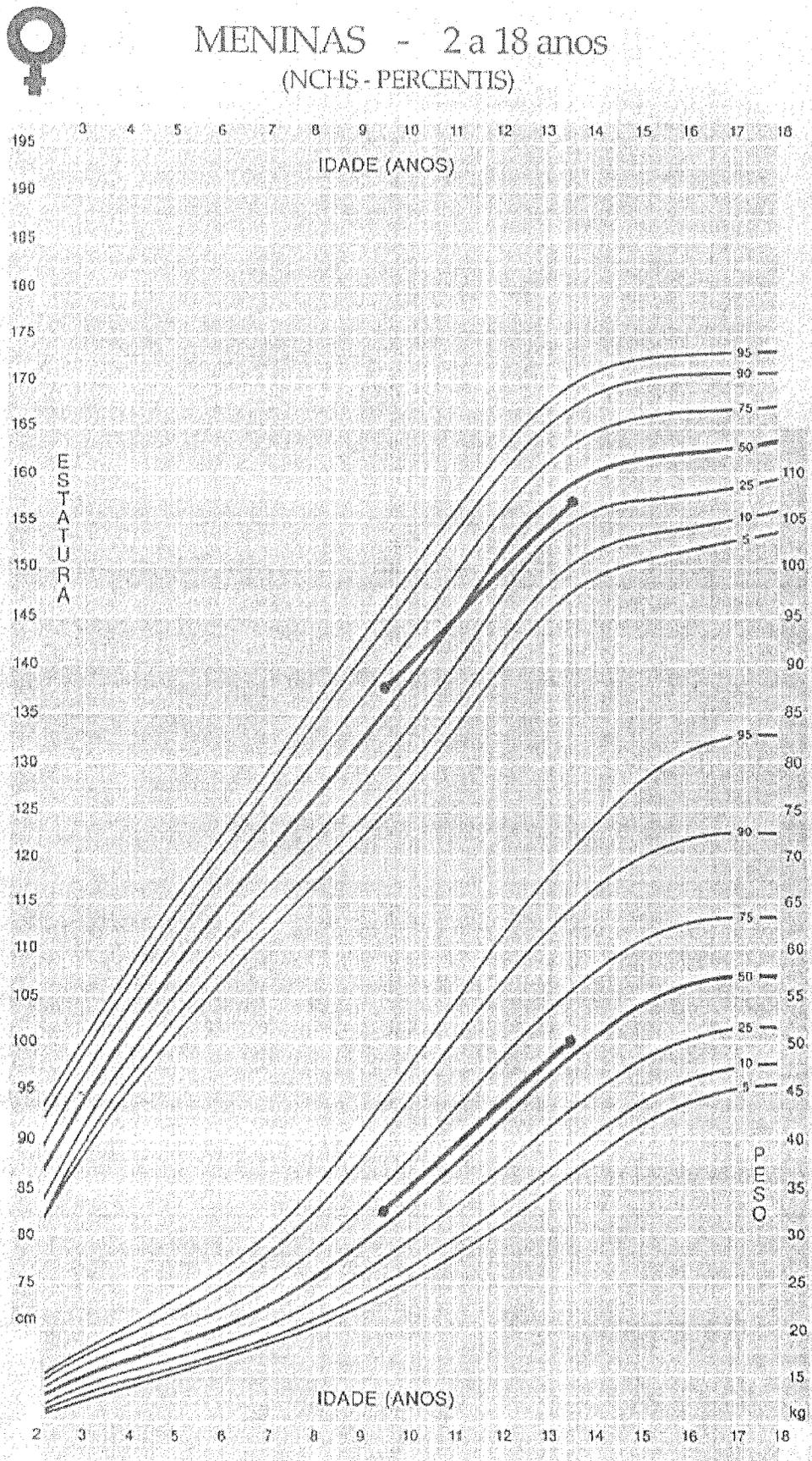


FIGURA 2 - Variação do peso e altura das meninas durante os dois períodos do estudo

O volume tireoideano medido pela ecografia e o índice Ecosup também apresentaram um aumento. Analisando-se o crescimento do volume tireoideano com a superfície corporal, observou-se uma correlação estatisticamente significativa de intensidade regular ($r = 0,58$; $p < 0,0001$). A variação do volume tireoideano médio foi de $4,1 \pm 2,6$ ml (42,54%) enquanto que o aumento da superfície corporal foi de $0,34 \pm 0,1$ m² (25,3%) no período do estudo. A observação de que houve um aumento do índice Ecosup, durante o período de estudo, indica que o volume da tireóide aumentou proporcionalmente mais do que a superfície corporal. De fato, analisando-se a variação relativa dessas duas variáveis, observou-se que o volume tireoideano aumentou em média o dobro do que o aumento da superfície corporal (42,54% vs. 25,3%).

A variação do volume da tireóide medido pelo ultra-som foi maior ($p < 0,001$) nos meninos ($4,2 \pm 2,9$ ml) do que nas meninas ($3,2 \pm 1,6$ ml). Não houve significância nas correlações simples entre a variação do volume da tireóide e os níveis de TSH, T₄, IGF-I séricos e iodo urinário.

Com o objetivo de analisar a interação entre os possíveis fatores eventualmente relacionados ao aumento do volume da tireóide durante o período de estudo, foi feita análise de regressão múltipla. As variáveis independentes foram: volume da tireóide no início do estudo, variação da superfície corporal e gênero. Observou-se que o volume da tireóide no início do estudo ($\beta = 0,287$; $p = 0,006$), a diferença da superfície corporal ($\beta = 0,215$; $p = 0,036$) e o sexo masculino ($\beta = 0,2003$; $p = 0,045$) permaneceram associados de forma significativa e independente com a variação do volume da tireóide. Estes dados encontram-se na tabela 11.

Os dados referentes a variação das medidas antropométricas, no intervalo do estudo, entre meninos e meninas estão representados nas tabelas 12 e 14 respectivamente. Da mesma forma, a regressão linear múltipla utilizando como variável dependente a variação do volume tireoideano e como variáveis independentes a variação do volume corporal e o volume da tireóide no início do estudo, entre meninos e meninas, estão representados nas tabelas 13 e 15 respectivamente. Observou-se que o volume inicial da tireóide manteve-se associado a variação do volume tireoideano em meninos e que a variação da superfície corporal manteve-se associada a variação do volume tireoideano em meninas.

TABELA 11

Modelo de regressão linear múltipla, utilizando a variação do volume da tireóide no intervalo dos estudos como variável dependente e, como variáveis independentes, o volume da tireóide no início do estudo, variação da superfície corporal e o gênero nos alunos sem Tireoidite de Hashimoto

Variável	Coefficiente β	t	P
Varição da superfície corporal	5,38	2,127	0,036
Volume inicial da tireóide	0,479	2,849	0,006
Gênero masculino	1,142	2,033	0,045

TABELA 12

Características gerais e variação dos parâmetros antropométricos dos meninos sem Tireoidite de Hashimoto entre o primeiro (1991-1992) e segundo (1995-1996) estudos (n = 55)

	1991-1992	1995-1996	P
Idade (anos)	9,7 ± 1,6	13,8 ± 1,7	<0,0001
Peso (kg)	32,1 ± 8,3	51,9 ± 12,3	<0,0001
Altura (m)	1,38 ± 0,1	1,60 ± 0,11	<0,0001
Prega cutânea (cm)	1,3 ± 0,7	1,1 ± 0,7	0,14
Superfície corporal (m ²)	1,12 ± 0,17	1,51 ± 0,22	<0,0001
Volume da tireóide (ml)	5,6 ± 1,6	10,37 ± 3,8	<0,0001
Índice Ecosup (ml/m ²)	5,0 ± 1,2	6,4 ± 2,3	<0,0001

TABELA 13

Modelo de regressão linear múltipla entre os alunos masculinos sem Tireoidite de Hashimoto, tendo como variável independente a variação do volume da tireóide no intervalo dos estudos e, como variáveis independentes, o volume da tireóide no início do estudo e a variação da superfície corporal

Variável	Coefficiente β	t	p
Varição da superfície corporal	0,246	1,91	0,061
Volume inicial da tireóide	0,317	2,471	0,016

TABELA 14

Características gerais e variação dos parâmetros antropométricos e das meninas sem Tireoidite de Hashimoto que participaram do primeiro (1991-1992) e segundo (1995-1996) estudos (n- 34)

	1991-1992	1995-1996	P
Idade (anos)	9,7±1,4	13,6±1,5	<0,0001
Peso (kg)	32,1±8,3	49,8±6,2	<0,0001
Altura (m)	1,38±0,1	1,47±0,11	<0,0001
Prega cutânea (mm)	1,51±0,5	1,7±0,8	0,14
Superfície corporal (m ²)	1,12±0,17	1,47±0,22	<0,0001
Volume da tireóide (ml)	5,4±1,6	8,6±3,8	<0,0001
Índice Ecosup (ml/m ²)	4,8±1,4	5,9±1,6	<0,0001

TABELA 15

Modelo de regressão linear múltipla entre os alunos femininos sem Tireoidite de Hashimoto, tendo como variável independente a variação do volume da tireóide no intervalo dos estudos e, como variáveis independentes, o volume da tireóide no início do estudo e a variação da superfície corporal

Variável	Coefficiente β	t	p
Varição da superfície corporal	0,373	2,276	0,029
Volume inicial da tireóide	0,868	0,665	0,51

5.4 - EFEITO DA IDADE SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE T₄ TOTAL E IGF I

Quando foram comparados os níveis séricos de T₄ total com a idade de todos os estudantes, observou-se uma correlação negativa de intensidade fraca (Pearson $r = -0,23$;

$p < 0,03$). O mesmo ocorreu quando foram estudados apenas os indivíduos masculinos (Pearson $-0,31$; $p = 0,019$) (figura 4). As meninas apresentaram uma correlação negativa porém sem significância estatística (Pearson $r = -0,1$; $p = 0,56$) (figura 6).

Não se encontrou correlação entre os níveis de IGF I e a idade quando foram analisados todos os indivíduos em conjunto (Pearson $r = 0,01$; $p = 0,86$) ou os indivíduos masculinos (Pearson $r = 0,19$; $p = 0,14$) (figura 3). As meninas, no entanto, apresentaram uma correlação negativa e com significância estatística (Spearman $r = -0,47$; $p = 0,006$) (figura 6).

Os meninos apresentaram uma correlação positiva e significativa entre o volume da tireóide medido ao ultra-som e o volume dos testículos (Spearman $r = 0,7$; $p < 0,0001$) ou os estágios dos pêlos pubianos (Spearman $r = 0,68$; $p < 0,0001$) ou, ainda, os estágios do desenvolvimento dos genitais (Pearson $r = 0,33$; $p = 0,02$). O volume da tireóide, ponderado pela superfície corporal (índice Ecosup) também correlacionou-se significativamente com o volume dos testículos (Spearman $r = 0,53$; $p = 0,001$), estágios dos pêlos pubianos (Spearman $r = 0,49$; $p < 0,0001$) e estágios do desenvolvimento dos genitais (Pearson $r = 0,28$; $p = 0,045$).

Entre as meninas o volume da tireóide ao ultra-som não estava correlacionado aos estágios dos pêlos pubianos (Spearman $r = 0,00$; $p = 0,99$) ou com os estágios do desenvolvimento mamário (Spearman $r = 0,15$; $p = 0,37$). O mesmo aconteceu, quando comparados volume tireoideano, ponderado pela superfície corporal, (índice Ecosup) com os estágios dos pêlos pubianos (Spearman $r = -0,23$; $p = 0,18$) e estágios do desenvolvimento mamário (Spearman $r = -0,05$; $p = 0,77$).

Quando comparados os meninos e meninas sem Tireoidite de Hashimoto observou-se que não havia diferenças entre as idades, superfície corporal, T₄ total, TSH e iodo urinário. Os meninos apresentaram tireóides maiores que as meninas. Este aumento permanecia mesmo quando se utilizou o volume da tireóide ponderado pelo volume corporal (índice Ecosup). As meninas, no entanto, apresentaram níveis mais elevados de IGF I (Tabela 16).

TABELA 16

Comparação das medidas antropométricas, volume tireoideano ao ultra-som e dosagens laboratoriais entre meninos e meninas sem Tireoidite de Hashimoto

Características	Meninos	Meninas	p
Idade (anos)	13,8±1,7	13,5±1,5	0,52
Superfície corporal (m ²)	1,51±0,21	1,47±0,12	0,3
Volume da tireóide (ml)	10,4±3,8	8,6±2,3ml	0,016
Índice Ecosup (ml/m ²)	6,8±2	5,8±1,5	0,016
Prega tricipital (cm)	1,12±0,7	1,7±0,8	0,001
T ₄ total (µg/dl)	6,7±1,7	7,2±2	0,23
TSH (mUI/l)	2,4±1,1	2,2±1,4	0,61
IGF I (ng/ml)	455,6±193	575,9±15	0,002
Iodo urinário (µg/dl)	23,4±5,8	22,4±5,7	0,42

Os dados são apresentados como médias ± desvio padrão.

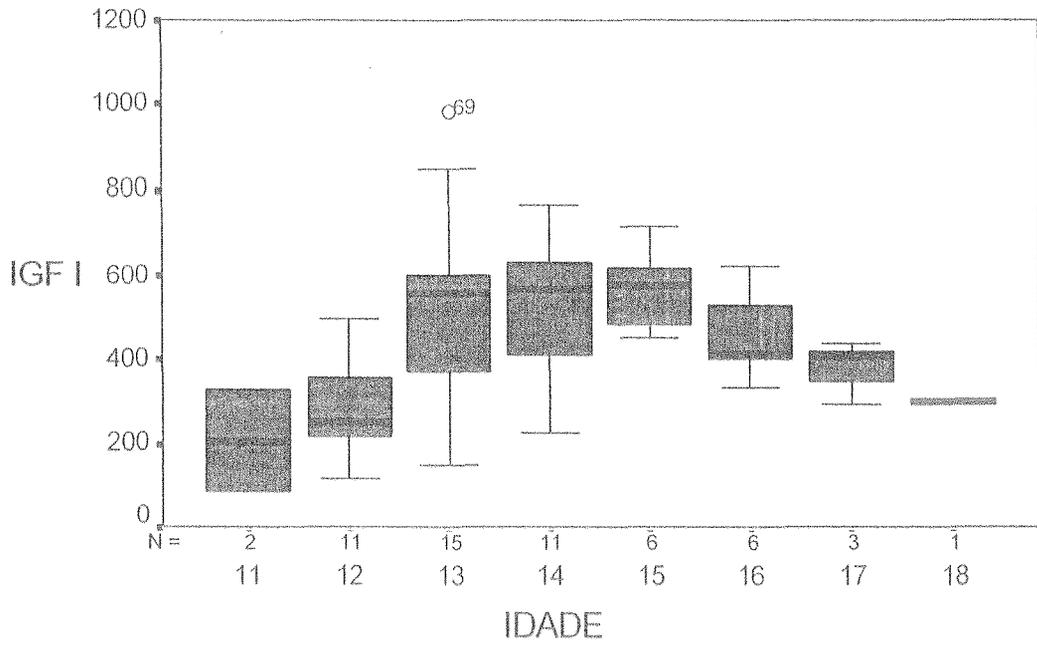


FIGURA 3 - Variação dos níveis de IGF-I em meninos, de acordo com a idade

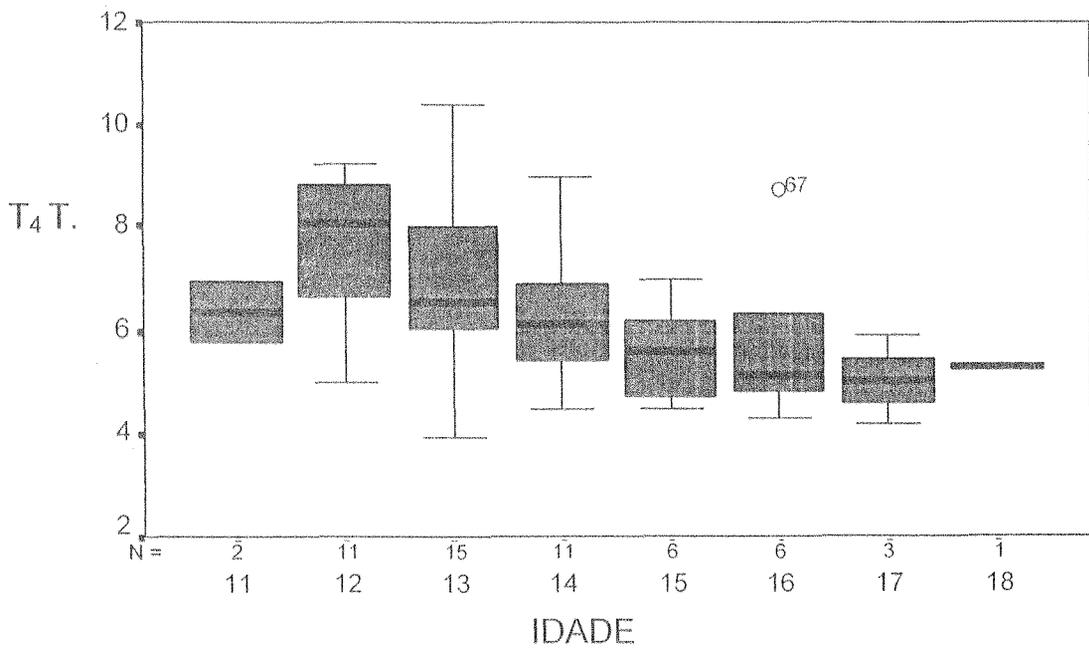


FIGURA 4 - Variação dos níveis de T4 total em meninos, de acordo com a idade

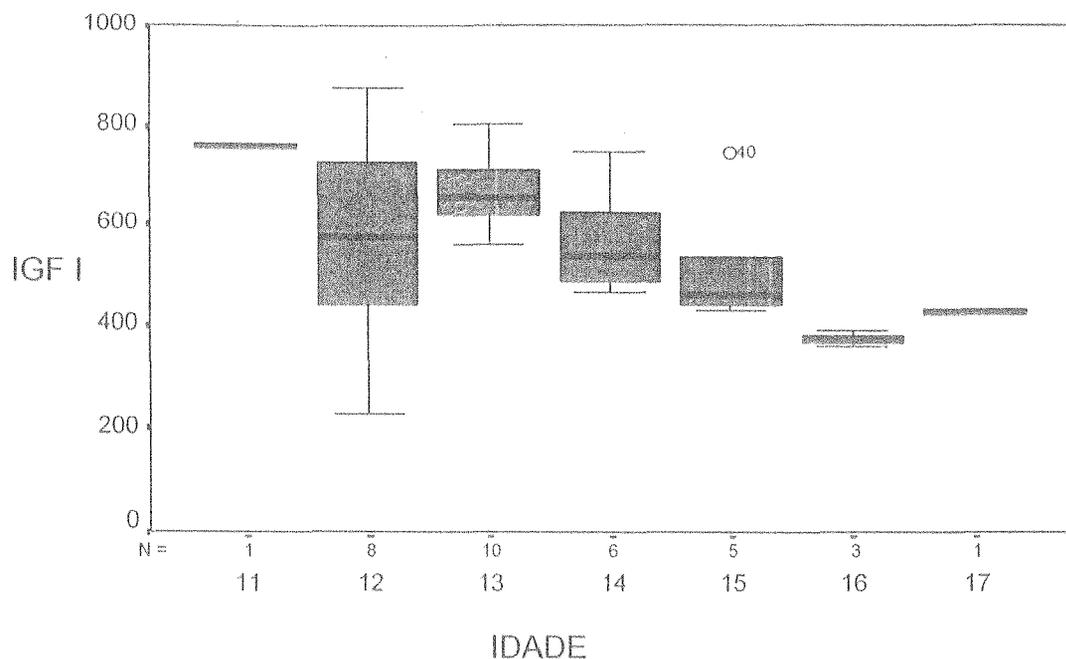


FIGURA 5 - Variação dos níveis de IGF I em meninas, de acordo com a idade

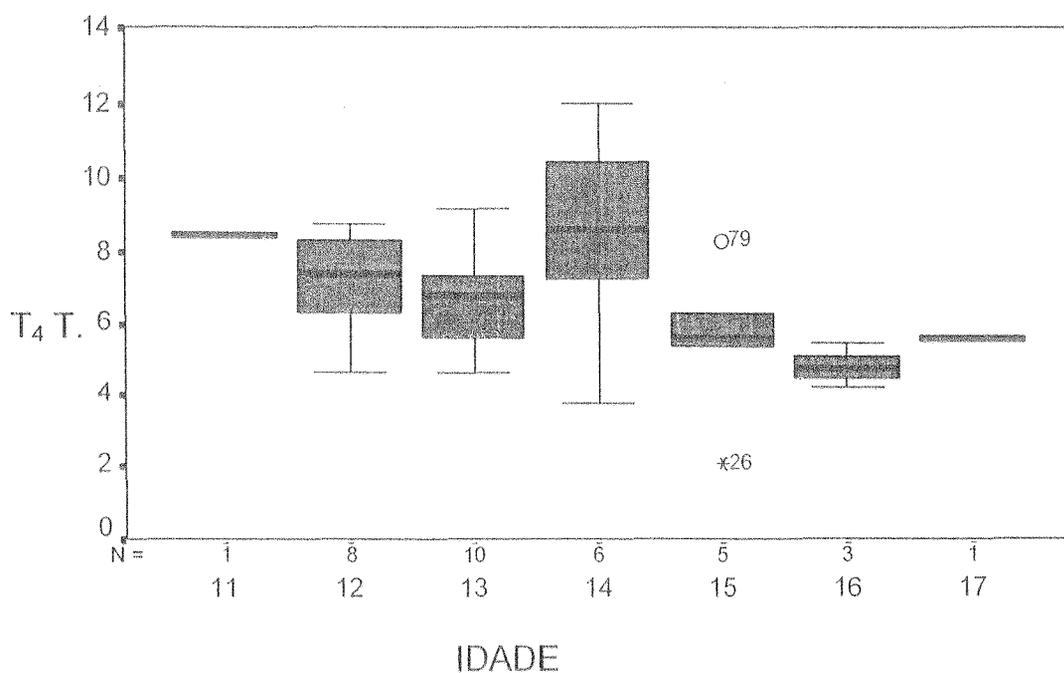


FIGURA 6 - Variação dos níveis de T₄ total em meninas, de acordo com a idade

6 - DISCUSSÃO

Os resultados apresentados indicam que a tireóide aumenta de volume durante o período da puberdade de forma proporcionalmente maior do que o aumento da superfície corporal. A tireóide praticamente dobrou de volume neste intervalo. Este aumento foi maior nos meninos do que nas meninas e relacionou-se com o tamanho inicial da glândula tireóide. Os meninos apresentaram correlação positiva e significativa com o volume tireoideano e a idade (Spearman $r = 0,6$; $p < 0,0001$), porém isto não aconteceu entre as meninas (Pearson $0,25$; $p = 0,14$). Quando se analisou separadamente as 28 estudantes que já haviam menstruado, portanto numa fase puberal tardia, observou-se que havia uma correlação entre o volume tireoideano e a idade (Spearman $r=0,4$; $p=0,03$).

Os meninos apresentaram uma correlação positiva e significativa entre o volume tireoideano medido ao ultra-som e o volume testicular, os estágios dos pêlos pubianos e com os estágio do desenvolvimento dos genitais. Isto não ocorreu quando estudadas estas correlações nas meninas, pois nem os estágios do desenvolvimento dos pêlos pubianos ou do desenvolvimento mamário se correlacionaram com o volume da tireóide.

Possivelmente isto se deva, conforme já citado, que a maioria das meninas (82%) se encontrava no período puberal tardio.

Outros autores já haviam descrito a variação do volume da tireóide durante a fase puberal, mas alguns não levaram em conta a superfície corporal, a ingestão de iodo ou outros fatores que pudessem influenciar no crescimento da glândula.

Tajtakova et al., na Checoslováquia, observaram que o volume da glândula tireóide apresenta um aumento entre os 13 e 14 anos e, mais intenso ainda, nas idades entre 15 e 16 anos quando a tireóide quase dobrava de volume, independentemente do peso corporal. O índice de crescimento da tireóide foi significativamente maior ($p < 0,001$) nas meninas que nos meninos. Estes autores atribuíram o aumento do volume tireoideano a uma demanda maior dos hormônios tireoideanos no período puberal associada a uma leve deficiência de iodo na dieta desses indivíduos (17).

Em zonas há longo tempo suficientes na ingestão de iodo, por outro lado, como em Malmö na Suécia, o crescimento da tireóide foi contínuo entre os cinco e os 16 anos e os autores não encontraram diferença significativa entre volume tireoideano entre os sexos (37).

Da mesma forma, Gutekunst e colaboradores observaram, em 619 indivíduos com idades entre seis e 16 anos estudados em Göttingen, Alemanha, um crescimento contínuo da tireóide durante a puberdade, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre meninas e meninos (38).

Em Bruxelas, Bélgica, país com ingestão de iodo limítrofe (iodo urinário médio = 6,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$), Chanoine e colaboradores estudaram 256 indivíduos eutireoideanos com idades entre zero e vinte anos. Observaram que o volume tireoideano se correlacionava com a superfície corporal e que aumentava de forma significativa até os oito anos sem ser influenciado pelo sexo. Após esta idade, o crescimento tireoideano variava amplamente,

aumentando de um volume médio de $2,7 \pm 0,8$ ml nos indivíduos pré-puberais, com idades entre oito e 11 anos para um volume de $11,6 \pm 4,4$ ml, quando os jovens atingiam um estágio puberal tardio, acima de 17 anos de idade. Este aumento também se correlacionava com a idade e estágios da puberdade, e ocorrendo precocemente nos primeiros sinais clínicos da puberdade(39).

Em um estudo realizado em 12 países da Europa, em 1997, onde foram avaliados 7 599 estudantes, através da obtenção de medidas antropométricas, medida da tireóide através do ultra-som e dosagem do iodo urinário, observou-se que não havia diferença de volume da tireóide entre meninos e meninas até o início da puberdade. A partir desta fase, havia um crescimento maior da tireóide das meninas até a idade de 15 anos quando, novamente, esta diferença desaparecia. Esses autores salientam a necessidade de ser considerado o volume corporal quando se avalia o volume tireoideano em virtude de terem encontrado uma diminuição da superfície corporal em crianças da Romênia e Holanda quando comparadas às crianças dos outros 10 países estudados (7).

Vários outros estudos têm demonstrado que a tireóide aumenta durante a puberdade. Isto ocorre em zonas deficientes de iodo como na Alemanha, onde Menken et al., estudando 252 crianças entre dois e 16 anos observaram que a tireóide aumenta do valor médio de 4,2 ml aos seis anos até 8,7 ml aos 13 anos(40).

Em áreas onde o suprimento de iodo havia sido baixo e foi corrigido posteriormente pela iodação do sal, como no vale do rio Tiberina, na Itália, o volume tireoideano triplicou desde a infância, variando de um volume médio de 3,1 ml aos 7 anos para 9,2 ml aos 14 anos. Estes autores também constataram que as crianças nascidas antes do suprimento adequado de iodo tinham o volume tireoideano significativamente maior que o volume das

crianças nascidas depois da iodação do sal. Sugerem que a iodação do sal é capaz de prevenir o surgimento de bócios em crianças, porém, é menos efetiva para reduzir o tamanho do bócio em crianças que haviam sido expostas à deficiência de iodo nos primeiros anos de vida(41).

No presente estudo, verificou-se que o volume da tireóide aumenta mais em meninos do que em meninas, diferentemente do relato de outros autores. Esta observação pode ser atribuída ao fato de que, nesta amostra, a maioria das meninas já se encontrava numa fase puberal tardia, sendo que 28 delas (82,4%) já haviam menstruado. Conforme já assinalado, o crescimento da tireóide é um evento que ocorre nas fases iniciais do desenvolvimento puberal.

Constatou-se, também, que o volume tireoideano médio obtido pelo ultra-som dos meninos era maior que o das meninas. Esta diferença permanecia mesmo quando esta comparação era realizada utilizando-se o índice Ecosup. Isto pode ser explicado por resultados recentes de um estudo no qual foi comparado o volume tireoideano medido pelo ultra-som e a medida da massa magra através de um analisador da impedância corporal. Os autores encontraram que o volume tireoideano se correlacionava com o peso corporal ($r = 0,42$; $p < 0,05$), especialmente, com a massa magra ($r = 0,55$; $p = 0,01$). Em sujeitos obesos, o volume tireoideano não mais se correlacionava com o peso, mas continuava correlacionado com a massa magra ($r = 0,54$; $p=0,01$). Os autores também descreveram que a tireóide dos homens era maior que a das mulheres, devido ao fato de os homens terem maior quantidade de massa magra que as mulheres. Concluem, afirmando que o volume da tireóide correlacionava-se melhor com a massa magra do que com peso em adultos provenientes de área não carente de iodo na dieta (42). Há várias descrições na

literatura sobre o aumento da tireóide na puberdade. Alguns autores observaram que, em zonas onde há deficiência de iodo, ocorre um aumento maior do volume da tireóide em meninas do que em meninos. Quando não existe essa deficiência, os meninos apresentam a tireóide maior que as meninas durante e após o período puberal, conforme foi observado no presente estudo. Dessa maneira, postula-se que a tireóide das meninas é mais sensível à deficiência de iodo, parecendo aumentar mais em resposta a esta deficiência, principalmente num período de grande demanda metabólica, como a época do estirão da puberdade.

Na tabela 17, apresentam-se em ordem cronológica os trabalhos que analisaram o crescimento da tireóide na puberdade, em zonas deficientes e não deficientes de iodo. Apresenta-se a diferença entre os sexos quando esta variável foi estudada.

Os níveis de TSH não influíram na variação do crescimento da tireóide observado durante o período puberal. O TSH é o principal estimulante do crescimento e da função da glândula tireóide (46).

Nas áreas de deficiência de iodo, o aumento do volume da tireóide é um mecanismo compensatório mediado pelo aumento do TSH secundário a uma diminuição dos hormônios tireoideanos.

Em áreas não endêmicas, o desenvolvimento dos bócios é devido a defeitos intrínsecos à glândula tireóide. Nessas circunstâncias, uma série de fatores inibidores ou promotores de crescimento são liberados localmente e modulam o crescimento das células foliculares que têm características individuais a responder a estes estímulos autócrinos e parácrinos (47).

TABELA 17

Referências sobre o crescimento da tireóide na puberdade e as diferenças entre os sexos em zonas deficientes e não deficientes de iodo

Autor e ano	Resultados	Adequação de iodo
Muller-Leisse C 1988 (43)	Tireóide igual em ambos os sexos até os 10 anos. Aumento maior em meninas na puberdade	Deficiente
Burrow GN 1989 (15)	Aumento de bócio na puberdade	Deficiente
Tajtakova M 1990 (17)	Aumento da tireóide na puberdade – maior em meninas	Deficiente
Chanoine JP 1991(39)	Crescimento da tireóide na puberdade	Deficiência
Oberhofer R 1992 (20)	Aumento progressivo do volume da tireóide. Tireóide dos meninos maior a partir dos 12 anos	Suficiente
Menken KU 1992 (40)	Aumento da tireóide na puberdade/ dobra o volume	Deficiente
Girard J 1994 (44)	Aumento maior da tireóide em meninas na puberdade	Deficiente
Luboshitzky R 1995(45)	Crianças etíopes vivendo em Israel. Prevalência de bócio aumentou na puberdade. Meninos 56,7 e meninas 72,2%	Provenientes de área deficiente, agora em área suficiente de iodo
Medeiros Neto 1995(16)	Aumento acelerado da tireóide na puberdade/ maior em meninas	Deficiente
Delange F 1997(7)	O aumento da tireóide no início do estudo é maior em mulheres/ diferença desaparece aos 15 anos	Áreas suficientes e deficientes
Aghini-Lombardi 1997(41)	F Tireóide triplica de tamanho desde a infância	Área havia sido deficiente

Estudos experimentais, em culturas de células da tireóide, têm demonstrado o efeito estimulante de alguns fatores de crescimento ubíquos como os fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II (IGF I e II), fator de crescimento epidérmico e, talvez, do fator de crescimento dos fibroblastos. Outros fatores têm uma ação inibidora do crescimento como o fator de crescimento transformador beta (TGF-Beta) (48).

Além disto, não se observou correlação entre os níveis de TSH e a idade. Outros autores descreveram que os níveis de TSH não variam durante a puberdade e também não se encontraram diferenças entre os sexos (49). Porém, em outros estudos, que incluíram pacientes na fase pré-puberal ou em etapas iniciais da puberdade, os autores observaram uma elevação dos níveis séricos de TSH, que atingia seu ponto máximo no período pré-puberal, ao redor dos nove a 9,5 anos. Este aumento era seguido por uma elevação dos níveis de T_4 e T_3 que ocorria entre os 10 e 11 anos, coincidindo com o início da puberdade. Estes autores sugeriram o nome de "tireodarca" para descrever estas mudanças nos níveis dos hormônios da tireóide relacionadas ao período puberal (50). Os sete indivíduos sem Tireoidite de Hashimoto que apresentavam níveis de TSH acima dos valores de referência na primeira dosagem deste hormônio, não eram diferentes dos demais no que diz respeito as variáveis antropométricas, volume da tireóide ao ultra-som, índice Ecosup, T_4 total, iodo urinário e IGF I. Indivíduos nestas condições são usualmente definidos como portadores de hipotireoidismo subclínico porém, neste caso, estes estudantes foram posteriormente localizados e as novas dosagens de TSH e T_4 total apresentavam-se dentro dos valores de referência.

No presente estudo, observou-se que os níveis de IGF-I não se correlacionaram com a variação do volume tireoideano durante a puberdade. A IGF I é considerada ser um

dos mais importantes fatores do crescimento durante a puberdade. Está descrito que a concentração de IGF-I aumenta desde a infância até o final da puberdade e que existe uma correlação positiva entre IGF-I e a idade, peso, altura. Os níveis de IGF-I aumentam até a faixa etária entre 12 e 15 anos (51). Há também uma correlação entre a IGF-I e estradiol em meninas e testosterona e sulfato de dehidrotestosterona em meninos durante a puberdade. Foi sugerido que um aumento da concentração de sulfato de dehidrotestosterona estimula a síntese de IGF-I que, por sua vez, aumenta o hormônio do crescimento, que provoca um novo aumento na IGF-I (52).

Também foi descrito que a IGF-I, junto com a IGFBP-I, estão difusamente presentes no tecido das tireóides normais. Neste mesmo estudo, descreveu-se a expressão pelas células tireoideanas normais de outros fatores locais de crescimento como o fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento transformador-alfa e de seus receptores (53). Foi demonstrado o papel decisivo da IGF-I, bem como do fator de crescimento epidérmico, para obter-se a proliferação de células da tireóide *in vitro*. Descreveram-se, também, algumas evidências de que a IGF-I era necessária para a obtenção do efeito estimulante do TSH sobre as células foliculares da tireóide. Pareceu, ainda, que a IGF-I seria um fator de crescimento autócrino, o qual estaria sob controle do TSH ou da deficiência de iodo junto a células epiteliais do folículo tireoideano (54).

Encontrou-se, no presente estudo, que as meninas apresentavam níveis de IGF-I ($575,9 \pm 153$ ng/dl) mais elevados do que os meninos ($455,6 \pm 193$ ng/dl). Estes achados estão de acordo com as descrições da literatura, que indicam que as meninas apresentam níveis um pouco mais elevados, da ordem de aproximadamente 250 a 1000 ng/dl, do que os meninos (200 até 950ng/dl) (51).

Em relação à excreção urinária de iodo, encontrou-se, no presente estudo, que, em média, estava suficiente, segundo as recomendações do International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Esta recomendação determina que o iodo urinário deva ser acima de $10\mu\text{g/dl}$ para ser considerado adequado (55). Considera-se carência de iodo quando as urinas provenientes de uma região apresentam uma mediana inferior a $10\mu\text{g/ml}$ ou que mais de 10% das urinas apresentem uma concentração de iodo abaixo de $2,5\mu\text{g/ml}$ independente do valor da mediana.

Recentemente, em 1997, Esteves, estudando escolares do município de Putinga, localizado na região do Alto Taquari e escolhido aleatoriamente no Rio Grande do Sul, encontrou somente 12,8% das amostras de urina que apresentavam concentrações de iodo inferiores a $2,5\mu\text{g/dl}$ (56). Este achado, indicativo de zona marginalmente carente de iodo, provém de uma cidade da parte alta do estado e vizinha à região do Planalto Médio, onde se encontra Passo Fundo. Descreveu-se que em Passo Fundo, há 48 anos atrás, havia uma prevalência de bócio clínico em 30% dos jovens que se apresentavam para o serviço militar e que este bócio era de tal magnitude que estes jovens eram considerados inaptos para servirem ao Exército. Supõe-se que o achado de somente 12,8% das urinas com baixa excreção de iodo dos estudantes da vizinha cidade de Putinga, indique uma melhora desta carência nesta região(57).

De fato, os níveis de iodo urinário encontrados nos escolares descritos neste estudo confirmam os dados referentes à iodação do sal no Brasil. Somente três indivíduos (dois meninos e uma menina) tinham excreção urinária abaixo de $10\mu\text{g/ml}$. Conforme referido anteriormente, este é o nível abaixo do qual a tireóide pode apresentar bócio por carência de iodo. No presente estudo, nenhuma dessas crianças apresentou bócio clínico nem

aumento do volume da tireóide ao índice Ecosup. Conforme citado, a região de Passo Fundo tem sido considerada uma área endêmica de bócio desde há muitos anos. Passo Fundo está situada no Planalto Médio do Rio Grande do Sul, com cerca de 800m de altitude e a 360 km de distância do mar. Um estudo realizado em 1955 descreveu uma prevalência de 31% de indivíduos com bócio entre seus habitantes (57). Mais adiante, em 1975, o estado do Rio Grande do Sul figurava como tendo uma prevalência de 7,2% de indivíduos com bócio (58). Posteriormente, Dantas, em 1986, publicava que haveria essa mesma prevalência de 7,2% de indivíduos com bócio em um relatório da Organização Mundial da Saúde (59).

Mais recentemente, Lisbôa, 1994 encontrou numa amostra aleatória de 1 096 que 10,9% de estudantes de Passo Fundo apresentam bócio à palpação. A maioria dos bócios foi classificada como Ia (21). No entanto, deve-se levar em conta que a avaliação clínica do volume da tireóide pode superestimar a presença de bócio. De fato, nesta mesma amostra, utilizando um índice que pondera a medida da tireóide pelo ultra-som e a superfície corporal, a prevalência estimada de bócio foi de apenas 7,2% (60).

Uma observação interessante, no presente estudo, foi a de que os níveis séricos de T_4 total se correlacionaram de maneira negativa com a idade nos meninos. Outros autores já haviam descrito variações dos hormônios tireoideanos durante o período puberal. Dunger et al. mediram os valores séricos de T_4 total, T_4 livre, T_3 livre e globulina carregadora da tiroxina (TBG) a cada seis meses em 39 indivíduos normais entre os 10 e 15 anos de idade. Constataram que os níveis de T_4 livre diminuíam de $15,7 \pm 0,7$ pmol/l aos 10 anos para $13,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) aos 12 anos e, posteriormente, se elevavam para $15,7 \pm 0,6$ aos 15 anos nas meninas. O T_4 total apresentou o mesmo padrão com o nadir

ocorrendo um pouco mais tarde (13 anos, estágio puberal 4). Entre os meninos, o T₄ livre caiu de $16,3 \pm 0,6$ pmol/l aos 10 anos para $14,3 \pm 0,3$ aos 13,5 anos e depois subiu para $15,4 \pm$ aos 15 anos. Este nadir ocorreu nos estágios puberais 3 e 4. O nadir correspondente do T₄ total ocorreu nos estágios da puberdade 4-5. A TBG manteve-se inalterada nas meninas e diminuiu levemente nos estágios finais da puberdade em meninos (61). O fato de não se ter observado esta correlação negativa entre as meninas foi atribuída ao fato que a maioria destas alunas já se encontravam em estágios avançados do desenvolvimento puberal.

Sete indivíduos apresentaram o T₄ total abaixo dos valores de referência, mas sem apresentarem Tireoidite de Hashimoto. Em cinco estudantes em que havia soro congelado disponível, uma posterior dosagem de TBG foi normal. Três destes indivíduos foram localizados posteriormente e foi feita nova dosagem de T₄ total e TSH e os resultados, assim encontrados, estavam dentro dos limites de referência. Somente três dos estudantes apresentaram níveis de T₄ total abaixo dos níveis de referência com TBG e TSH normais não foram localizados quando da ocasião da nova coleta de sangue. Em virtude destes indivíduos apresentarem todas as outras variáveis clínicas e laboratoriais normais, este achado não foi considerado relevante e os indivíduos foram considerados normais.

Como seria de se esperar, os indivíduos deste estudo apresentaram um crescimento em todas as medidas antropométricas no intervalo de tempo do estudo. A prega cutânea tricípital, embora tenha aumentado em meninas e meninos, não apresentou significância estatística. A gordura subcutânea está relacionada com a idade, o sexo e as características étnicas (62).

Os níveis de leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, que produzem uma diminuição do apetite e aumento do gasto energético, estão relacionados com a adiposidade. Mais recentemente, foi descrito outro mecanismo, no qual as “proteínas não acopladoras”, atuando na camada interna das mitocôndrias, orientariam o equilíbrio energético para um maior gasto de calorias ou acúmulo de gordura. Estes dois sistemas agem determinando o equilíbrio energético (63).

Como a tireóide também produz hormônios calorigênicos, é provável que esses sistemas estejam em conexão de alguma forma. Embora não tenham sido encontradas correlações entre os hormônios da tireóide e níveis de leptina nos casos de hiper ou hipotireoidismo (64), parece lógico que estejam vinculados na execução de suas tarefas de calorigênese e equilíbrio energético. É de se presumir que, em virtude do aumento da prega cutânea tricípital nas meninas, e mais o aumento de tecido gorduroso em outros segmentos do corpo, o nível mais alto deste hormônio no sexo feminino possa ter uma influência, entre outros fatores desconhecidos, no aumento da tireóide observado nas meninas.

Está descrito que, em meninas, há um aumento da deposição de gordura corporal até o estirão do crescimento, enquanto que os meninos diminuem a massa adiposa no período puberal (65). O tecido adiposo aumenta em meninas principalmente nas coxas durante a puberdade e os locais e quantidade de gordura depositada têm características familiares (66).

Outros autores observaram escolares e adolescentes na Alemanha, utilizando um índice que relaciona a espessura da prega cutânea do tronco pela espessura da prega cutânea dos membros. Sugeriram, dessa forma, que a distribuição de gordura típica do

adulto central e periférica é atingida no meio da puberdade em meninas, mas não antes do final da puberdade em meninos (67).

Em um estudo recente, foram analisadas 343 crianças e adolescentes saudáveis da Dinamarca e observou-se que havia um pico tardio de acréscimo de massa magra nos meninos. Nas meninas, havia aumento constante da massa gordurosa durante toda a puberdade. Novamente, nesta amostra, descreveu-se não haver um aumento da massa gordurosa na puberdade em meninos (68). No presente estudo, o fato de não se ter encontrado aumento de massa gordurosa, medido pela prega tricípital, em meninos, está amplamente explicado pela literatura. O leve aumento, sem significância estatística, ocorrido na prega tricípital nas meninas pode ser atribuída ao acréscimo da massa gordurosa ocorrer mais em coxas e quadris nestas últimas.

Encontrou-se que, aproximadamente, 8% dos indivíduos analisados apresentavam Tireoidite de Hashimoto. Existem poucos estudos acerca da prevalência de Tireoidite de Hashimoto nesta faixa etária. A prevalência de Tireoidite de Hashimoto costuma ser menor quando se avaliam escolares em áreas com suprimento de iodo normal. Um autor descreveu uma prevalência de 0,35% de Tireoidite Hashimoto entre escolares (69).

De uma maneira geral, a Tireoidite de Hashimoto é comum, mas sua prevalência varia de acordo com os critérios diagnósticos utilizados. Em autópsias, quarenta a 45% das mulheres e 20% dos homens nos Estados Unidos e no Reino Unido apresentam algum grau de tireoidite focal (um a 10 focos de tireoidite por cm^2). Porém, se forem considerados tireoidite apenas os casos mais intensos (mais de quarenta focos por cm^2), a prevalência diminui para cinco a 15 % em mulheres e um a 5% em homens (70 e 71).

Em regiões com suprimento adequado de iodo como em Whickham, no Reino Unido, e em New South Wales, na Austrália, foram encontrados títulos de anticorpos antimicrosomais maiores que 1:100 em 10 a 13 % das mulheres e 3% dos homens (72, 73).

Outros autores descrevem ser a Tireoidite de Hashimoto a causa mais comum de bócio não endêmico entre crianças e adolescentes. Também salientam haver uma proporção de achado da doença de nove meninas para um menino. Esta proporção de meninas e meninos afetados é semelhante à encontrada no presente estudo. Na série de 61 pacientes com Tireoidite de Hashimoto descrita, os autores encontraram que a metade dos indivíduos eram eutireoideanos, 26,2% apresentavam aumento de TSH e somente 14,5% estavam com hipotireoidismo (74).

No presente estudo, evidenciou-se que o volume da tireóide dos indivíduos portadores de Tireoidite de Hashimoto era significativamente maior do que os sem esta patologia. Embora o níveis de TSH médio fossem levemente superiores nos indivíduos com Tireoidite de Hashimoto, este aumento não teve significância estatística. Todos os sete indivíduos estavam eutireoideanos no momento do estudo.

6.1 - POSSÍVEIS LIMITAÇÕES DO ESTUDO

1. Vieses de seleção da amostra

Com relação à amostra, foram reestudados 96 (58,5%) alunos do total de 164 elegíveis para o estudo, havendo uma perda de 68 estudantes (41,5%).

Quando comparadas as proporções entre as classes socioeconômicas da cidade e dos 96 indivíduos estudados, observa-se que existem, proporcionalmente, mais indivíduos da classe socioeconômica alta. Isto se deveu a ter havido um menor número de perdas de alunos da classe alta com relação às outras duas, devido à maior facilidade de localização. No estrato socioeconômico mais baixo da população, pode ocorrer um maior número de casos de bócio. A razão desta maior prevalência de bócio em classes socioeconômicas mais inferiores tem sido atribuída à maior ocorrência de deficiências nutricionais e ao possível consumo de águas poluídas (75, 76).

Em que pese os indivíduos considerados perdidos serem significativamente mais velhos que aqueles encontrados, ($9,7 \pm 1,5$ e $10,4 \pm 1,8$ anos; $p=0,004$), esta diferença parece não ter afetado outras variáveis estudadas. Não se encontrou diferenças significativas entre a proporção de sexos, bócio ao exame clínico, peso, altura, superfície corporal, volume da tireóide ao ultra-som e índice Ecosup entre os indivíduos perdidos e encontrados.

Além disso, quando se utilizou a média da idade, altura e peso dos indivíduos da amostra, observou-se que o desenvolvimento dos meninos ocorreu em torno do percentil 50% e que as meninas estavam acima do percentil 50% no início do estudo e terminaram no percentil 25%. Estes achados permitem supor que a amostra dos alunos estudados teria as características da média do peso e altura de uma população normal. Em virtude destes argumentos, acredita-se que, a despeito da perda de 41,5% de alunos para o estudo, os resultados encontrados nesta amostra ainda podem ser generalizados para a população de estudantes de Passo Fundo.

2. Análise dos possíveis fatores determinantes do crescimento da tireóide junto com o desfecho

Em um estudo prospectivo, os fatores possivelmente relacionados ao desfecho (aumento do volume da tireóide) devem ser medidos no início do estudo. No presente trabalho, alguns destes fatores (T₄, TSH, IGF-I e iodo urinário) só foram analisados por ocasião da avaliação final junto com o desfecho. No entanto, não se encontrou associação entre esses fatores e o volume da tireóide, portanto pode-se especular que não estariam envolvidos no crescimento da glândula.

Estas limitações não parecem ter influenciado significativamente nos resultados observados.

6.2 - SUMÁRIO DOS RESULTADOS

Encontrou-se que o volume tireoideano aumenta proporcionalmente mais que a superfície corporal durante a puberdade. Este aumento foi maior em meninos que em meninas e não estava relacionado ao níveis de T₄ total, TSH, IGF-I e iodo urinário.

Através da regressão linear múltipla, observou-se que o aumento do volume tireoideano permanecia associado, de forma independente e significativa ao tamanho da tireóide no início do estudo, ao aumento da superfície corporal e ao sexo masculino.

Houve um aumento das medidas antropométricas no período do estudo, porém o aumento da prega cutânea tricípital não apresentou significância estatística.

Os níveis de T₄ total diminuíram durante o período da puberdade estudado em indivíduos masculinos e os de TSH, IGF-I e a excreção urinária de iodo não apresentaram variação significativa .

Cerca de 8% dos indivíduos apresentavam Tireoidite de Hashimoto e, nestes a tireóide era significativamente maior do que os sem esta patologia e os níveis de TSH médio levemente superiores, embora sem significância estatística. Além disso, todos os estudantes estavam eutireoideanos no momento do estudo. Houve uma proporção de seis meninas para um menino.

O suprimento de iodo através do sal iodado estava suficiente para a população de estudantes no período do estudo.

7 - CONCLUSÕES

Há um aumento do volume da tireóide durante a puberdade em ambos os sexos, porém é maior em meninos. Os mecanismos responsáveis ainda não são conhecidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ingbar SH. Diseases of the thyroid. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, MacGraw Hill Book Company 1988: 1733-1752.
2. Delange F, Bastiani S, Benmiloud M, DeMayer M, Koutras D et al. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size, and severity of endemias, and survey techniques. In: Dunn J, Pretell E, Daza H, Viteri E, editors. Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. Washington, DC, Pan American Health Organization 1986:373 (Scientific publication n° 502).
3. Lamberg BA. Iodine deficiency disorders and endemic goiter. European Journal of Clinical Nutrition 1993; 47: 1-8.
4. Medeiros Neto G. Cento e oitenta anos de bócio endêmico no Brasil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 1982; 26: 140.
5. World Health Organization, United Nations Children's Fund & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control through Salt Iodization. Geneva: WHO/NUT/94-6, World Health Organization 1994:32.

-
6. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, Wageningen, 1993.
 7. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, Podoba J, Simescu M, Szybinsky Z, Vertogen F, Vitti P, Wiersinga W, Zamrazil V. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136(2): 180-187.
 8. Gandra YR. Endemic Goiter in São Paulo, Brasil. Tese. Faculdade de Higiene e Saúde Pública de São Paulo, 1964.
 9. Dunn JT, Medeiros Neto GA. Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health. Pan American Health Organization (PAHO) Scientific Publication 292, 1974.
 10. Medeiros Neto GA. Towards the eradication of iodine-deficiency disorders in Brazil through salt iodination programme. *Bulletin of the World Health Organization* 1988; 66: 637-642.
 11. Medeiros-Neto G. Programa de correção da carência crônica de iodo no Brasil através da adição de iodo no sal: do sucesso inicial à incerteza atual. *Arquivo Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 1998; 42: 235-237.
 12. Devisscher M, Beckers C, De Combrugge B, Herveg JP. Is there any fundamental difference between endemic and sporadic non-toxic goiter? *Acta Endocrinologica* 1964; 45: 365.

-
13. Freire Maia DV, Freire e Maia A . Sex and age prevalence of endemic goiter: an epidemiological study. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1981; 25: 401-406.
 14. Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Willians Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Company 1985: 706.
 15. Burrow GN. The thyroid nodules and neoplasia. In: Felig P, Baxter J, Broadus AE, Froliman L, editors. *Endocrinology and Metabolism*. New York, MacGraw-Hill Book Company 1989: 75.
 16. Medeiros Neto GA. Iodide deficiency disorders. In: DeGroot LJ, editor. *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Company 1995: 821-833.
 17. Tajtakova M, Hancinova D, Langer P, Tajtak J, Fouldes O, Malinovsky E, Varga J. Thyroid volume by ultrasound in boys and girls 6-16 years of age under marginal iodine deficiency as related to the age of puberty. *Klinische Wochenschrift*. 1990 May 17; 68(10): 503-506.
 18. Einenkel D, Bauch KH, Benker G. Treatment of juvenile goiter with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound gray-scale analysis. *Acta Endocrinologica* 1992; 127: 301-306.
 19. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *American Journal of Medicine* 1991; 91: 363-70.
 20. Oberhoffer R, Ober A, Seeber A, Amor H. Goiter epidemiology in South Tyrol. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1992; 117 (40): 508-12.

-
21. Bócio endêmico em Passo Fundo RS . Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Lisboa HRK, Gross JL.1994.
 22. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1991 Mar; 20(1):1-14.
 23. American patterns of development and growth. Tanner JM, Davies PSW. *Journal of Pediatrics* 1985; 107: 317.
 24. Hermans SJH, Goldstein DP. The physiology of puberty. In: Hermans SJH, Goldstein DP, editors. *Pediatric and adolescent gynecology*, Boston, Little, Brown and Company 1990: 99.
 25. Daughaday WM. Growth hormone: normal synthesis, secretion, control, and mechanism of action. In: DeGroot L, editor. *Endocrinology*, Philadelphia, WB Saunders Company 1989: 327.
 26. Koide T, Ono Y, Ito Y, Akhahori M, Nedachi T, Hakuno F, Takenaka A, Takahashi SI, Noguchi T. Insulin-like growth factor-I potentiates protein synthesis induced by thyrotropin in FRTL-5 cells: comparison of induction of protein synthesis and DNA synthesis. *Endocrine Journal* 1998; 45: 161-63.
 27. Maciel RM, Moses AC, Villone G, Tramontano D, Ingbar SH. Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture. *Journal of Clinical Investigation* 1988; 82: 1546-53.
 28. Cameron N. The methods of auxological anthropometry. In: Falkner F, Tanner JM, eds. *Human growth*. Vol. II New York: Plenum Press, 1978: 35-90.

-
29. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease of Childhood*, 1969; 44: 291.
 30. Marshall WA, Tunner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease of Childhood*, 1970;45:13.
 31. Porto CC. Exame Clínico - Guanabara Koogan 1996 - Exame da Tireóide: 246-247
 32. Brown MC, Spencer R. Thyroid gland volume estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. *Acta Radiologia Oncologica* 1978; 17: 337.
 33. Lisbôa HRK, Gross JL, Orsolin A, Fuchs S. Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goitre in schoolchildren. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 471-475.
 34. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993; 3 (2): 119-123.
 35. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD), UNICEF, World Health Organization. The Netherlands 1993.
 36. Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, Iida Y, Alam MS, Myamoto S et al. Clinical significance of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid* 1996; 6: 445-50.
 37. Ivarson SA, Persoon PH, Ericsson UB. Thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy children and adolescent in a non deficient area. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1989; 78: 633-634.

-
38. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe, HJ Friedrich, Wood WG, Sriba PC. Goiter epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinologica* 1986; 112: 494-501.
 39. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *European Journal of Pediatrics* 1991; 150: 395-399.
 40. Menken KU, Engenhardt S, Olbricht T. Thyroid gland volume and urinary iodine excretion in children 2-16 years of age. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1992; 117: 1047-1052.
 41. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Leoli F, Rago T, Bartolomei AM, Vitti P. Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1136-1139.
 42. Weshe MFT, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 701-706.
 43. Muller-Leisse C, Troger J, Khabipour F, Pochler C. Normal values of thyroid gland volume. Ultrasound measurements in schoolchildren 7 to 20 years of age. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1988; 113: 1872-1875.
 44. Girard J. Endocrine diagnosis in puberty- pathophysiology bases. *Therm Umsch* 1994; 51: 293-304.

-
45. Luboshitzky R, Dgani Y, Atar S, Qupty G Tamir A, Flatau E. Goiter prevalence in children immigrating from an endemic area in Ethiopia to Israel. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 1995; 8: 123-125.
 46. Dumont JE, Maenhaut C, Lamy F. Control of cell proliferation and goitrogenesis. *Trends Endocrinol Metabol* 1992; 3: 174-178.
 47. Gross JL, Zelmanovitz F, Lisbôa HRK. Bócio Simples. In Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ eds. *Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária*. Porto Alegre, Artes Médicas 1996: 500-505.
 48. Studer H, Gerber H. Multinodular Goiter In: DeGroot LJ, editor. *Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders Company 1995: 769-782.
 49. Rose SR, Nisula BC. Circadian variation of thyrotropin in childhood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 68: 1086-1090.
 50. Michaud P, Foradori A, Rodrigues-Portals JA, Arteaga E, Lopez JM, Telles R. A prepubertal surge of thyrotropin precedes an increase in thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in normal children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 976-981.
 51. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 633-640.
 52. Hesse V, Jahreis G, Schambach H, Vogel H, Seewald HJ, Borner A, Deichl A. Insulin-like growth factor I correlation to changes of the hormonal status in puberty and age. *Experimental and Clinical Endocrinology* 1994; 102: 289-298.

-
53. Van der Laan BF, Freeman JL, Asa SI. Expression of growth factors and growth factor receptors in normal and tumorous human thyroid tissues. *Thyroid* 1995; 5 :67-73.
54. Gartner R. Thyroid growth in vitro. *Experimental Clinical Endocrinology* 1992; 100: 32-35.
55. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, Wageningen, 1993.
56. Esteves RZ. Determinação da excreção urinária de iodo em escolares brasileiros. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina 1997: 14-20.
57. Greenwald I. The history of goiter in Bolivia, Paraguay and Brazil. *Texas Reports on Biology and Medicine* 1969; 27: 7-26.
58. Medeiros Filho A . Bócio Endêmico. Levantamento de sua prevalência em todo o território brasileiro por microrregiões homogêneas. *Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais* 1976; 28: 1-4.
59. Dantas LM. Endemic goiter in Brazil. In: Dunn J, Pretell E, Daza H, Viteri E, editors. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency*. Washington, DC, Pan American Health Organization 1986: 271-275 (Scientific publication n° 502).
60. Lisbôa HRK, Gross JL. Estimated prevalence of goiter among schoolchildren in southern Brazil by using an ultrasonographic criterion (submetido para a publicação).

-
61. Dunger DB, Perkins JA, Jowett TP, Edwards PR, Cox LA, Preece MA, Elkins RP. A longitudinal study of total and free thyroid hormones and thyroxin binding globulin during normal puberty. *Acta Endocrinologica (Copenh)*1990; 123: 305-310.
 62. Durin JVGA, Womersley F. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: Measurements of 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British Journal of Nutrition* 1973; 32: 77-97.
 63. Berger A, Brand M, O'Rahilly. Uncoupling proteins: the unraveling of obesity? *British Medical Journal* 1998;317:1607-1608.
 64. Sreenan S, Caro JF, Refetoff S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid* 1997; 7: 407-409.
 65. Forbes GB. Body composition in adolescence. In Falkner F, Tanner JM, eds. *Human Growth Vol 2*. London: Balliere Tindal 1978;239-272.
 66. Slyper AH Childhood obesity, adipose tissue distribution, and the pediatric practitioner. *Pediatrics* 1998 Jul; 102(1): e 4.
 67. Schaefer F, Georgi M, Wuhl E, Scharer K Body mass index and percentage fat mass in healthy German schoolchildren and adolescents. *Journal of Obesity Related Metabolic Disorders* 1998; 22(5): 461-469.
 68. Molgaard C, Michaelsen KF. Changes in body composition during growth in healthy school-age children. *Applied Radiation and Isotopes(Oxford)* 1998; 49(5-6): 577-579.
 69. Jaksic J,Dumic M, Filipovic B, Ille J, Cvijetic M, Gjuric G. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 70(2): 103-106.

-
70. Williams ED, Doniach I. The post-mortem incidence of focal thyroiditis. *Journal of Pathology and Bacteriology* 1962; 83: 255-64.
 71. Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *American Journal of Clinical Pathology* 1994; 101: 698-702.
 72. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1977; 7: 481-493.
 73. Barbato MP. Thyroid antibodies in an Australian community. *Medical Journal of Australia* 1978; 2: 511-512.
 74. Roth C, Scortecca M, Stubbe P, Ruseburg M, Zappel H, Becker W, Lakomek M. Autoimmune thyroiditis in childhood-epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1997; 101: 66-69.
 75. Gaitan JE, Mayoral LG, Gaitan E. Defective thyroidal iodine concentration in protein calorie malnutrition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 57:327.
 76. Gaitan E, Medina T, DeRouen A, Zia MS. Goiter prevalence and bacterial contamination of water supplies. *Journal of Clinical Endocrinology* 1980; 51: 1957.