



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012/2013

Ana Eloísa Pinto Ribeiro

Hipotiroxinemia Transitória da Prematuridade:
impacto no desenvolvimento neurológico

março, 2013

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Eloísa Pinto Ribeiro
Hipotiroxinemia Transitória da Prematuridade:
impacto no desenvolvimento neurológico

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neonatologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dra. Marta Cadima André Grilo

E sob a Coorientação de:

Doutora Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil

março, 2013

FMUP

Projeto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Ana Elsa Pinto Ribeiro, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801019, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2013

Assinatura: Ana Elsa Pinto Ribeiro

Nome: Ina Elísia Pinto Ribeiro

Email: mmmed07019@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa):

Hipertensão Transitória da Primataridade: impacto no desenvol-
vimento neurológico

Orientador:

Doutora Marta Cadima André Gule

Coorientador (se aplicável):

Professora Doutora Maria Heulália Ferreira Guimarães Pereira
Azevedo

Ano de conclusão: 2013

Designação da área do projeto:

Neonatologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2013

Assinatura: Ina Elísia Pinto Ribeiro

**Hipotiroxinemia Transitória da Prematuridade: impacto no desenvolvimento
neurológico**

Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: impact on neurodevelopment

Ana Eloísa Pinto Ribeiro¹

Dra. Marta Cadima André Grilo²

¹⁻² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Hospital de São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, Paranhos, 4202-451 Porto,
Portugal.

Correspondência para: Ana Eloísa Pinto Ribeiro

E-mail: mimed07019@med.up.pt

Número de palavras do manuscrito: 2894

ABREVIATURAS

HTP, hipotiroxinemia transitória da prematuridade

OR, odds ratio

QI, quociente de inteligência

RN, recém-nascido

RNs, recém-nascidos

THOP, transient hypothyroxinemia of prematurity

T3, triiodotironina

T4, tiroxina

TSH, tirotropina

Hipotiroxinemia Transitória da Prematuridade: impacto no desenvolvimento neurológico

RESUMO

OBJETIVOS: Este estudo visa avaliar o efeito da hipotiroxinemia no desenvolvimento neurológico dos recém-nascidos (RNs) prematuros, bem como o benefício da sua suplementação com L-tiroxina.

MÉTODOS: Recolha de evidência científica recorrendo à base de dados *PubMed*. A partir das palavras-chave utilizadas foram encontrados 373 artigos de entre os quais foram selecionados 30 após exclusão por título, resumo e texto integral. Foram também incluídos nesta revisão estudos citados pelos artigos selecionados a partir da pesquisa e 1 artigo adicional.

RESULTADOS: Os estudos analisados evidenciam um atraso no desenvolvimento psicomotor dos RNs pré-termo com hipotiroxinemia grave, apresentando um risco acrescido de desenvolver paralisia cerebral, cerca de 11 vezes superior ao dos RNs sem hipotiroxinemia (odds ratio (OR) 10.8). Tanto a disfunção neurológica aos 5 anos como o insucesso escolar aos 9 anos foram significativamente relacionados com os baixos níveis de tiroxina (T4) neonatal (OR 1.3). A hipotiroxinemia transitória da prematuridade (HTP) foi também associada a problemas visuais e auditivos.

Alguns estudos sugerem um efeito benéfico da suplementação com L-tiroxina, mostrando uma redução da incidência de paralisia cerebral nos RNs pré-termo e, aos 10

anos de idade, nos RNs com <27 semanas de gestação, não tratados, um aumento da necessidade de ensino especial de cerca de 5 vezes.

CONCLUSÕES: A HPT parece associar-se a alterações no desenvolvimento cognitivo e motor dos RNs pré-termo. A suplementação destes RNs com L-tiroxina mostra alguns benefícios do ponto de vista do neurodesenvolvimento, sobretudo para os RNs com menor idade gestacional.

Palavras-chave: Neurodesenvolvimento, deficiências do desenvolvimento, hipotiroxinemia, tiroxina, recém-nascidos pré-termo.

Número de palavras: 252

Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: impact on neurodevelopment

ABSTRACT

OBJECTIVES: This study aims to evaluate the effect of hypothyroxinemia on neurologic development in preterm infants, as well as the benefit of its supplementation with L-thyroxine.

METHODS: Collection of scientific evidence using the *PubMed* database. Through the keywords used were found 373 articles, among which 30 were selected after exclusion by title, abstract and full text. Were also included in this review studies cited by the articles selected from the search and one additional article.

RESULTS: The analyzed studies showed a delay in psychomotor development of preterm newborns with severe hypothyroxinemia, presenting an increased risk of developing cerebral palsy, nearly 11 times that of newborns without hypothyroxinemia (OR 10.8). Both neurologic dysfunction at age 5 years and school failure at age 9 years were significantly related to lower levels of neonatal thyroxine (OR 1.3). Transient hypothyroxinemia of prematurity (THOP) was also associated with visual and hearing problems. Some studies suggest a beneficial effect of supplementation with L-thyroxine, showing a reduction in the incidence of cerebral palsy in preterm newborns and, at 10 years of age, in newborns with <27 weeks of gestation, untreated, an increase need for special education of about 5 times.

CONCLUSIONS: THOP seems to be associated with deficits in cognitive and motor development of preterm infants. Supplementation of these newborns with L-thyroxine shows some benefits in terms of neurodevelopment, particularly for newborns with lower gestational age.

Keywords: Neurodevelopment, developmental disabilities, hypothyroxinemia, thyroxine, premature newborn.

Number of words: 237

INTRODUÇÃO

A hipotiroxinemia da prematuridade é a disfunção tiroideia mais frequente nos RNs pré-termo¹ e é definida como sendo uma redução pós-natal temporária dos níveis séricos de T4 e de T4 livre, com valores normais de TSH (tirotropina).

Embora de forma não consensual, a hipotiroxinemia transitória, pode ainda ser definida por níveis de T4 total no sangue 3 ou 2,6 desvios-padrão abaixo da média, por um valor sérico de T4 livre abaixo de 40 nmol/L, ou ainda por um valor limiar de 6 µg/dL, com TSH normal ou baixa.¹

Níveis baixos de hormonas tiroideias associam-se a uma maior morbidade e mortalidade neonatal e contribuem para alterações no desenvolvimento neurológico, uma vez que assumem um papel crucial no desenvolvimento cerebral², influenciando estruturas como o hipocampo, o caudado, o corpo caloso, o cerebelo^{3,4} e em particular o córtex cerebral,² importantes na memória, atenção, processamento motor e cognitivo. A nível cortical influenciam ainda áreas de processamento visual, de integração sensório-motora e de processamento executivo.⁴

A etiologia da hipotiroxinemia transitória é multifatorial, podendo dever-se (1) ao término da transferência materno-placentária de T4,⁵ (2) à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide,^{6,1} (3) a restrições na síntese^{10,11} e no metabolismo periférico das iodotironinas,^{7,9} (4) à deficiência em iodo^{10,11} e à (5) doença não tiroideia.^{12,1}

No início da gestação, a transferência placentária é a única fonte fetal de T4, hormona essencial para um normal desenvolvimento neurológico fetal.³ Uma vez cortadas as conexões materno-fetais, aquando do parto, é da responsabilidade da tiroide do recém-nascido (RN) assegurar a produção de T4 em quantidades adequadas. Esta capacidade

encontra-se, no entanto, comprometida caso o parto seja prematuro, pois a tireoide do RN pré-termo não terá maturidade suficiente para garantir uma produção adequada de T4 e assim assegurar um eficaz neurodesenvolvimento.¹³

A HTP encontra-se descrita na maioria dos RNs com menos de 30 semanas de gestação.¹⁴⁻¹⁷ A sua gravidade varia inversamente com a idade gestacional, sendo mais evidente nos RNs extremo pré-termo^{10, 17-19} com baixo peso à nascença^{20,21} e com patologias neonatais associadas.²²⁻²⁴ Contudo, a hipotiroxinemia transitória também pode ocorrer em RNs pré-termo de baixo risco, isto é naqueles com 30 a 33 semanas de gestação. Embora os prematuros tardios representem a maioria dos RNs (85%), cerca de 50% dos lactentes desenvolvem atrasos neurocognitivos ligeiros.²² São particularmente afetadas as capacidades visuais e motoras finas,^{22, 25} a atenção seletiva e capacidade de memorização,^{22, 26, 27} bem como a competência matemática.²⁸

As orientações terapêuticas atuais, não recomendam a suplementação dos prematuros com hipotiroxinemia e TSH normal com L-tiroxina. Embora alguns estudos revelem benefício na sua administração, particularmente em prematuros com menos de 27 semanas, os resultados não são concordantes, pelo que a sua implementação não é ainda consensual.²⁹

As principais limitações encontradas na elaboração deste artigo foram, a existência de um escasso número de estudos observacionais e prospetivos na procura da relação entre a HTP e o neurodesenvolvimento, o pequeno tamanho das amostras e a grande variabilidade de índices utilizados na avaliação do desenvolvimento neurológico, o que dificulta a interpretação e uniformização dos resultados.

O objetivo desta revisão é reconhecer a influência da HTP no desenvolvimento neurológico dos RNs pré-termo, bem como identificar as alterações neurológicas que

surgem neste contexto. É também objetivo deste artigo, perceber qual a importância da suplementação dos prematuros com L-tiroxina.

METODOLOGIA

A recolha de evidência científica relativa ao tema “Hipotiroxinemia Transitória da Prematuridade: impacto no desenvolvimento neurológico” realizou-se a partir da base de dados *PubMed*. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: *development* OR *developmental disabilities* AND *hypothyroidism* OR *thyroxine* AND *premature newborn*.

Os critérios iniciais utilizados na pesquisa foram os seguintes: obtenção de artigos referentes a HTP, em humanos, publicados nos últimos 25 anos, em inglês ou português, tendo sido identificadas 373 referências diferentes. Foram também incluídos nesta revisão estudos citados pelos artigos selecionados a partir da pesquisa e 1 artigo adicional.

Os artigos foram inicialmente excluídos por título e de seguida, após a leitura do resumo e do texto integral, tendo sido incluídos 30 neste estudo. Os artigos incluídos são estudos observacionais e revisões sistemáticas.

Desenvolvimento do Sistema Tiroideu e hipotiroxinemia transitória da prematuridade

A embriogénese do sistema tiroideu, incluindo o hipotálamo, a hipófise e a glândula tiroideia, conclui-se por volta das 12 semanas de gestação. Contudo, a secreção de T4 é limitada até meio da gestação, altura em que o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide inicia a sua função.³

Como demonstrado por *Fisher et al*, durante o 1º trimestre e grande parte do 2º, as hormonas tiroideias presentes no líquido amniótico e no plasma fetal são quase exclusivamente de origem materna. Esta transferência materna transplacentar de T4 desempenha um papel crucial na maturação do sistema nervoso fetal, uma vez que a secreção endógena fetal não se inicia antes das 18 a 22 semanas de gestação e o controlo por feedback negativo da secreção de TSH, antes das 20 a 24 semanas. Os níveis de T4 livre e de T4 total atingem os valores maternos apenas por volta das 28 semanas de gestação.^{3, 30}

Durante a segunda metade da gestação, a glândula tiroideia aumenta cerca de 8 a 10 vezes o seu tamanho e aumenta a reserva hormonal cerca de 3 a 4 vezes. Os níveis de secreção de T4 aumentam progressivamente entre o meio da gestação e o termo, em resposta ao aumento da secreção de TSH plasmática.³⁰

Nos RNs de termo, o parto desencadeia uma alteração dramática dos níveis plasmáticos das hormonas tiroideias e de TSH. Os níveis de TSH aumentam rapidamente, atingindo um pico aos 30 minutos após o nascimento, que varia entre 50 e 100 mU/L e diminui nas 24 a 48 horas seguintes.^{30, 31}

Este aumento da TSH estimula a secreção de T4 e de triiodotironina (T3) pela tiroide, que aumenta cerca de 2 a 8 vezes, respetivamente. O pico da concentração de T3 e T4

ocorre por volta das 48 a 72 horas após o parto. O seu declínio é gradual e ocorre durante a primeira semana de vida, registrando-se uma redução de 1,5 a 3 vezes, respetivamente, em relação aos níveis encontrados no sangue do cordão umbilical.³⁰

As concentrações de T4, nos RNs pré-termo, são bastante inferiores às encontradas nos RNs de termo, levando cerca de 4 semanas a atingir os níveis do cordão umbilical.³⁰

Nos RNs extremo pré-termo, pode levar até cerca de 8 semanas até que os níveis de T4 e T3 se assemelhem aos dos RNs de termo.³¹

Nas primeiras 5 semanas de vida, a TSH aumenta em resposta aos baixos níveis de hormonas tiroideias e entre as 5 e as 14 semanas diminui progressivamente com o aumento da T4 livre e T3 livre.³⁰ Nos RNs extremo pré-termo, a maturação do sistema de feedback hipotálamo-hipofisário inicia-se por volta das 5 semanas de vida, estando até então incapazes de compensar a perda das hormonas tiroideias de origem materna.³

Consequências da hipotiroxinemia transitória da prematuridade no desenvolvimento neurológico

As hormonas tireoideias são essenciais para o normal desenvolvimento do sistema nervoso central, assegurando a sua maturação ao longo da gestação. Desta forma, a avaliação da repercussão da HTP no desenvolvimento neurológico mostra ser relevante, dado tratar-se de uma condição clínica caracterizada por baixos valores de hormonas tireoideias.

Estudando a relação entre as concentrações de T4 no período neonatal e o desenvolvimento psicomotor aos 2 anos de idade (idade corrigida) em RNs extremo pré-termo (<32 semanas de gestação) e/ou extremo baixo peso (< 1500g), *Meijer et al* (1992) mostraram a existência de uma associação significativa entre as baixas concentrações de T4 no período neonatal e um atraso no desenvolvimento psicomotor, avaliado através do comportamento e coordenação motora fina, da função motora grossa e da linguagem passiva.¹⁵

No estudo prospetivo, *Den Ouden et al* (1996), realizado em RNs pré-termo e/ou extremo baixo peso à nascença (n=717) foi avaliada a relação dos níveis de T4 obtidos na 1ª semana de vida com o desenvolvimento neurológico aos 5 anos de idade e o rendimento escolar aos 9 anos. Aos 5 anos, 13,3% das crianças submetidas a uma extensa avaliação do desenvolvimento neurológico apresentavam uma incapacidade e 14,3% uma deficiência. Aos 9 anos de idade, através de um questionário realizado aos pais, sobre o desempenho escolar, constatou-se que 27% frequentavam o ensino regular, com o grau adequado para a idade e 18,3% necessitavam de ensino especial. Neste estudo, tanto a disfunção neurológica aos 5 anos como o insucesso escolar aos 9 anos foram significativamente relacionados com os baixos níveis de T4 neonatal (OR 1.3).¹⁶

Lucas et al (1996) avaliaram a relação entre as baixas concentrações plasmáticas de T3 em RNs pré-termo, nas primeiras semanas de vida, e o Quociente de Inteligência (QI) aos 8 anos de idade. Observaram que as crianças cujos valores plasmáticos de T3 haviam sido inferiores a 0,3 nmol/L apresentavam défices significativos no QI, mesmo após ajuste para fatores como peso à nascença, gestação, sexo e índice de Apgar aos 5 minutos. O déficit ajustado no QI aos 8 anos para os RNs com baixas concentrações plasmáticas de T3 foi de 6,6 pontos e de 8,5 pontos na escala verbal.³²

Reuss et al (1996), num estudo envolvendo RNs com ≤ 2000 g e com ≤ 33 semanas de gestação, mostraram que os RNs com hipotiroxinemia grave (níveis sanguíneos de T4 2,6 desvios padrão inferior à média) apresentam um risco acrescido de desenvolver paralisia cerebral, cerca de 11 vezes superior ao dos RNs sem hipotiroxinemia (OR 10,8), e uma avaliação média do desenvolvimento mental aos 2 anos de idade 15,4 pontos inferior à de uma criança com concentrações sanguíneas de T4 normais no período neonatal.

Atendendo aos resultados obtidos, concluíram que a hipotiroxinemia grave pode ser uma importante causa de problemas neurológicos e de desenvolvimento mental detetados aos 2 anos de idade.¹⁷

Van Wassenae et al (2008) referem que um déficit ligeiro a moderado dos níveis de hormonas tiroideias é um dos motivos pelos quais o desenvolvimento neurológico, especialmente o dos RNs mais imaturos, se encontra muitas vezes prejudicado numa fase mais tardia, traduzindo-se em atraso na aprendizagem ou atraso mental, problemas motores ou paralisia cerebral, visuais e auditivos. Neste estudo, os baixos níveis de hormonas tiroideias são também associados a um risco aumentado de ecolúcia cerebral nos RNs prematuros.³³

Simic et al (2009), com o objetivo de avaliar os efeitos da hipotiroxinemia dos RNs pré-termo no desenvolvimento neurológico geral e atenção, aos 3 meses pós-concepção (idade corrigida), utilizaram uma amostra de 64 RNs com 24 a 35 semanas, que estratificaram em 4 subgrupos de acordo com a idade gestacional e aplicando aos 3 meses (idade corrigida) as Escalas de Desenvolvimento Infantil de *Bayley*. Neste estudo, concluiu-se que níveis reduzidos de hormonas tiroideias nos RNs pré-termo durante o período neonatal se associam a resultados neurocognitivos inferiores no domínio da atenção.³⁴

As hormonas tiroideias são essenciais para um normal desenvolvimento visual, tendo *Simic et al* (2010) revelado que a hipotiroxinemia, em particular os baixos níveis de T4 livre, num período pós-natal precoce é um dos fatores que contribui para a diminuição da capacidade visual nos RNs pré-termo.³⁵

Em um outro estudo, *Simic et al* (2008), utilizando testes clínicos e técnicas de medição dos potenciais visuais evocados, encontraram, na coorte de RNs com 30-35 semanas, uma associação dos baixos níveis plasmáticos de hormonas tiroideias com a diminuição da atenção visual aos 3 meses (idade corrigida) e uma fraca capacidade visomotora aos 12 e 18 meses (idade corrigida). Na coorte de RNs com 23 a 35 semanas de gestação observaram uma relação negativa da gravidade da HTP com a atenção aos 3 meses (idade corrigida) e a sensibilidade ao contraste e a visão de cores aos 6 meses (idade corrigida).³⁶

Ares et al (2011) observaram que a exposição a hipotiroxinemia durante o período neonatal em RNs pré-termo de 28 a 36 semanas tem um importante papel no atraso do desenvolvimento neurológico, tendo encontrado uma associação positiva entre os níveis neonatais de T4 e os índices cognitivo geral e verbal e entre os níveis neonatais de T4 livre e os índices cognitivo e de memória aos 4 anos de idade. Neste estudo, concluem

que níveis mais elevados de T4 representam uma tendência para índices do neurodesenvolvimento mais elevados, o contrário se verificando para baixos níveis de T4, que se associam a Índices de neurodesenvolvimento mais baixos.²²

Importância do tratamento na hipotiroxinemia transitória da prematuridade

De acordo com alguns estudos, os baixos níveis de hormonas tiroideias durante o período neonatal parecem associar-se a alterações no neurodesenvolvimento. Contudo, ainda não se encontra bem definida a importância do tratamento da hipotiroxinemia durante este período e qual o seu papel no desenvolvimento neurológico. Neste sentido, alguns estudos têm vindo a ser desenvolvidos na procura de uma resposta para esta problemática.

Vanhole et al (1997), utilizando os Índices de Desenvolvimento Mental de *Bayley* e de Desenvolvimento Psicomotor para avaliar o desenvolvimento mental e motor, respetivamente, em RN pré-termo com <31 semanas de gestação, mostraram aos 7 meses (idade corrigida) e após uma suplementação durante 2 semanas com L-tiroxina uma redução de 5 pontos nas escalas de desenvolvimento mental e motor, embora nenhum destes efeitos seja estatisticamente significativo. O estudo era muito pequeno (n=34).³⁷

Van Wassenae et al (1997) realizaram um estudo randomizado, duplamente cego, onde avaliaram o efeito da suplementação com L-tiroxina no desenvolvimento neurológico em 200 RN com <30 semanas de gestação. A L-tiroxina e o placebo foram administrados diariamente durante 6 semanas. Os Índices de Desenvolvimento Mental de *Bayley* e de Desenvolvimento Psicomotor foram utilizados na avaliação neurológica aos 6, 12 e 24 meses.

Neste estudo concluíram que a administração de L-tiroxina nos RNs com <30 semanas não se acompanha de uma melhoria no desenvolvimento mental, motor e neurológico, uma vez que não se encontraram alterações significativas entre a avaliação neurológica dos diferentes grupos.

Identificaram uma relação entre a idade gestacional e o efeito do tratamento. Os RNs tratados com L-tiroxina e com <27 semanas de gestação apresentavam um Índice de Desenvolvimento Mental e Psicomotor aos 2 anos de idade, 18 pontos superior ao das crianças com igual idade gestacional a quem foi dado placebo. Contudo, para os RNs com ≥ 27 semanas o Índice de Desenvolvimento Mental e Psicomotor do grupo suplementado com L-tiroxina era 10 pontos inferior comparativamente ao grupo placebo.³⁸

Aos 5 anos de idade, os RNs com <27 semanas tratados com L-tiroxina apresentavam uma avaliação cognitiva 10 pontos superior em comparação com o grupo placebo e também melhores resultados a nível da avaliação do comportamento, contudo estes resultados não foram estatisticamente significativos. Relativamente ao grupo dos RNs com 27 a 29 semanas tratados, apresentaram melhores resultados na avaliação motora, mas piores resultados na avaliação cognitiva.³⁹

Aos 10 anos de idade, o grupo placebo de RNs com <27 semanas de gestação apresentava uma necessidade de ensino especial 5 vezes maior quando comparado com o grupo de RNs com a mesma idade gestacional, mas tratados.⁴⁰

Suzumura et al (2011) compararam a incidência de paralisia cerebral aos 18 meses (idade corrigida), em RNs pré-termo com <28 semanas de gestação, entre um período de 3 anos em que ainda não existia a rotina de medição dos níveis sanguíneos de T4 livre com a incidência num período de 3 anos em que essa avaliação foi realizada e L-tiroxina administrada sempre que os níveis de T4 livre fossem <0,8 ng/dL. Desta avaliação resultou que a incidência de paralisia cerebral no segundo período é inferior (3,3%) à do primeiro (16,6%). A incidência aos 3 anos de idade foi também comparada entre os grupos e também mostrou ser significativamente inferior no segundo período.

Desta forma, conclui-se que a suplementação com L-tiroxina pode, eventualmente, diminuir a incidência de paralisia cerebral nos RNs extremo pré-termo.⁵⁰

CONCLUSÃO

Em suma, um grande número de estudos tem demonstrado a importância das hormonas tiroideias no neurodesenvolvimento dos RNs pré-termo durante o período neonatal. Desta forma, a HTP, por tratar-se de uma condição clínica associada a baixos níveis de hormonas tiroideias, surge associada a um comprometimento do desenvolvimento cognitivo e motor dos RNs pré-termo. Estas alterações manifestam-se, sobretudo, durante a infância e traduzem-se por dificuldades na aprendizagem ou atraso mental, problemas motores ou paralisia cerebral, alterações visuais e auditivas. A diminuição subtil a moderada dos níveis plasmáticos de hormonas tiroideias parece ser um dos fatores que contribui para tais alterações.

Os RNs extremo prematuros e de extremo baixo peso parecem ser os mais afetados, apresentado de uma forma geral um maior comprometimento neurológico, avaliado a partir de vários índices utilizados nos estudos observacionais no âmbito do neurodesenvolvimento.

Embora a maioria dos estudos existentes aponte para um possível benefício da suplementação com L-tiroxina dos RNs pré-termo e com baixos níveis plasmáticos de hormonas tiroideias, estes não constituem uma evidência suficiente sobre a necessidade desta suplementação. Atualmente, a regra é não corrigir a HTP, pelo que a administração de L-tiroxina só se aplica em caso de elevação dos níveis de TSH.

Analisando a suplementação com L-tiroxina em diferentes subgrupos parece existir um maior benefício nos RNs com menor idade gestacional. No entanto, mais estudos são necessários sobre os efeitos da administração da L-tiroxina no desenvolvimento neurológico dos diferentes subgrupos, bem como para o estabelecimento de intervalos normais de T4, T3, T4 livre e T3 livre para cada subgrupo.

Esta revisão está limitada pelo pequeno número de estudos existentes relacionando a HTP e o desenvolvimento neurológico, pelo pequeno tamanho amostral de alguns dos estudos incluídos e ainda pela utilização de diferentes índices na avaliação do desenvolvimento neurológico, o que dificulta a análise dos resultados. Encontra-se também sujeita aos erros inerentes aos estudos integrados na sua elaboração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à *Doutora Marta Cadima André Grilo*, minha orientadora, pela oportunidade de realizar este trabalho sob a sua orientação e acompanhamento e por toda a sua disponibilidade e empenho. As suas sugestões e correções, bem como o seu incentivo foram fundamentais na elaboração deste trabalho.

Agradeço também à *Professora Doutora Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias*, minha co-orientadora, pela sua amabilidade e sugestões que foram um grande contributo na realização desta monografia.

REFERÊNCIAS

1. Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 797-802.
2. Kesler MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3117-28.
3. Simic N, M. A, Rovet J. Transient hypothyroxinemia of prematurity: current state of knowledge. *International Thyroid.* 2010; 3.
4. Anderson GW. Thyroid hormone and cerebellar development. *Cerebellum.* 2007; 7: 60-74.
5. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1768–77.
6. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, et al. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in preterm infants; responsiveness to birth over the first 24 hours of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2824–31.
7. Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5314–20.
8. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FLR, et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and inter-relationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4097–103.

9. Richard K, Hume R, Kaptein E, Sanders JP, de Herder WW, den Hollander JC, et al. Ontogeny of Iodothyronine Deiodinases in Human Liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2868–74.
10. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinaemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1704–12.
11. Ibrahim M, Morreale de Escobar G, Visser TJ, Durán S, van Toor H, Strachan J, et al. Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 56-7.
12. Simpson J, Williams FLR, Delahunty C, Ogston SA, van Toor H, Wu SY, et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1271–79.
13. Morreale de Escobar G, Ares S, Berbel P, Obregón MJ, Escobar del Rey F. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 380-6.
14. Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1988; 63:1201–6.
15. Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, van den Brande JL. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992; 67:944–7.
16. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1996; 39:142–5.

17. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996; 334:821–7.
18. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4:317 – 28.
19. Fisher DA. Thyroid function in premature infants. The hypothyroxinemia of prematurity. *Clin Perinatol*. 1998; 25: 999-1014.
20. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*. 1996; 128: 548-54.
21. Saslow JG, Post EM, Southard CA. Thyroid screening for early discharged infants. *Pediatrics*. 1996; 98: 41-4.
22. Ares Susana, Quero José, Díez Jesus, Morreale de Escobar G. Neurodevelopmental of preterm infants born at 28 to 36 week of gestational age. The role of hypothyroxinemia and long-term outcome at 4 years. *J Pediatr Endocr Met*. 2011; 24 (11-12): 897-902.
23. Pavelka S, Kopecký P, Bendlová B, Stolba P, Vítková I, et al. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. *Pediatr Res*. 1997; 42: 812-8.
24. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr (Philadelph.)* 2000; 39: 651-6.
25. Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41: 94-109.

26. Hack M, Taylor G, Klein N, Eibeu R, Schatschneider C, et al. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med*. 1994; 331: 753-9.
27. Luciana M, Lindeke L, Georgieff M, Mills M, Nelson CA. Neurobehavioral evidence for working-memory deficits in school aged children with histories of prematurity. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41: 521-33.
28. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol*. 2004; 16: 809-18.
29. La Gamma EF, van Wassenae AG, Golombek SG, Escobar GM, Kok JH, Quero J, et al. Neonatal thyroxine supplementation for transient hypothyroxinemia of prematurity. *Treat Endocrinol*. 2006; 5(6): 335-46.
30. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Seminars in Perinatology*. 2008; 32: 387-97.
31. van Wassenae AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Seminars in Neonatology*. 2004; 9: 3-11.
32. Lucas A, Morley R, Fewtrell M. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient at 8-year follow up. *British Medical Journal*. 1996; 312:1132-33.
33. van Wassenae AG, Kok JH. Trials with thyroid hormone in preterm infants: Clinical and neurodevelopmental effects. *Seminars in Perinatology*. 2008; 32: 423-30.
34. Simic N, Asztalos EV, Rovet J. Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid*. 2009;19: 395-401.
35. Simic N, Westall C, Asztalos EV, Rovet J. Visual abilities at 6-Months in preterm infants: Impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity. *Thyroid*. 2010; 20: 309-15.

36. Rovet J, Simic N. The role of transient hypothyroxinemia of prematurity in development of visual abilities. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 431-37.
37. Vanhole C, Aerssers P, Naulaers G, et al. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatric Research*. 1997; 42: 87-92.
38. van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *New England Journal Medicine*. 1997; 336: 21-6.
39. Briët JM, van Wassenae AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics*. 2001;107: 712-8.
40. van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *New England Journal of Medicine*. 2005;336(1):21-6.
41. Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, Watabe Y, Kuribayashi R, Arisaka O. Thyroxine for transiente hypothyroxinemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatrics International*. 2011; 53(4): 463-7.

ANEXOS

REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL

BRAZILIAN JOURNAL OF MOTHER AND CHILD HEALTH

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Criteria for approval and publication of articles

In addition to the observation of research ethics conditions, the selection of a manuscript will also take into consideration its originality and relevance. The rationale should be clearly laid out, showing knowledge of the relevant literature and adequate definition of the issue under study. The manuscript should be written in such a way that it could be understood even by a reader not specialized in the fields covered by the scope of the Journal.

The first stage of the evaluation is carried out by the Technical and Scientific Editors in collaboration with the Associate Editors. Two external reviewers are consulted to assess the scientific merit of the manuscript. In the case of the two reviewers not being in agreement, the opinion of a third reviewer will be solicited. On the basis of the reviewers' reports and the judgment of the Technical and Scientific editors and the Executive Editor, the manuscript will receive one of the following classifications: 1) accepted; 2) recommended, but with alterations; 3) not recommended for publication. In the case of articles receiving a 2 classification, the reviewers' reports will be sent to the authors, who will have the opportunity to revise and resubmit their article to the Review accompanied by a letter listing the changes suggested by the reviewers and the modifications made. In the case of articles receiving a 3 classification, the manuscript

will be returned to the authors. In the case of an article being accepted, the article will be published as and when the Journal's timetable permits. After acceptance, in cases where there is a need for small occasional inaccuracies and ambiguities to be adjusted, the Technical and Scientific Editors and the Executive Editor reserve the right to correct them so as to conform to the house style of the review. Language specialists will correct any linguistic errors. Before publication of the article the proof will be sent to the authors for them to check and give final approval for publication.

Sections of the Journal

Editorial written the invitation of the publisher

Review Article a descriptive and analytical evaluation of an issue, based on relevant literature, which should take into account the relations between and interpretations and critics of the studies analyzed. It may be narrative or systematic, and the latter may include meta-analysis. Narrative reviews shall only be accepted on the invitation of the Editors. Reviews should be of no more than 6,000 words and include up to 60 references.

Original Articles report the results of original research and allow these to be reproduced under the conditions cited in them. It is recommended that original articles follow the conventional structure, with the following sections: *Introduction*: which explains the relevance of the issue, presents the initial hypotheses, the research question and justifies it in terms of an objective, which should be clear and brief; *Methods*: describing the population studied, the sample selection criteria for inclusion and exclusion, the variables used and how the study could be reproduced in terms of technical procedures and instruments used. Quantitative studies should state the form of statistical analysis employed. *Results*: these should be presented in a concise, clear and

objective manner, in a logical sequence, and supported by illustrations, such as tables and figures (graphs, drawings and photographs; *Discussion*: this section interprets the results obtained, confirming whether or not they are consistent with those cited in the literature, pointing out any new and important features of the research and relating the conclusions to the objectives of the study. Other formats may also be accepted for original articles, where appropriate, according to the nature of the work.

Manuscripts should contain a maximum of 5,000 words, and there should be no more than five tables and figures. It is recommended that no more than 30 bibliographical references be cited.

In the case of controlled randomized clinical trials, the authors should state the registration number of the trial.

Research Notes are concise 1,500-word reports of the preliminary results of research, with a maximum of two tables and figures and up to ten references.

Case Reports/Case Series are rare. They should be structured as follows: *Introduction, Description and Discussion*. The word limit is 2,000 and up to 10 references are allowed. The report may include up to two figures.

Technical Institutional Reports should have a structure similar to that of reviews. However, at the discretion of the author, citations may be made in the text and referred to in the final list of references. The word limit is 5,000 words and the maximum number of references is 30.

Point of View a qualified opinion on a child and mother health related issue (on the invitation of the editors).

Book Reviews presents a critical review of book published and printed within the previous two years or on-line (maximum 1,500 words).

Letters present criticism of articles recently published in the Review, with a maximum of 600 words.

Special Articles are text whose subject matter may be considered relevant by the editors but do not fit into any of the above-mentioned categories. The word limit is 7,000 and the article may contain up to 30 references.

Notes

1. In all file types the page numbering excludes abstracts, tables, figures and references;
2. On submission, the authors should state the number of words contained in the manuscript.

Form and preparation of manuscripts

Presentation and submission of manuscripts

Manuscripts should be submitted *online*, through the link on the Journal's homepage: <http://www.imip.org.br/rbsmi>. They should be typed using Microsoft Word for Windows, in double-spaced Times New Roman, 12pt font. On submission of the manuscript, the authors should provide evidence of approval by their institution's Ethics Committee, and a Copyright Transfer Declaration signed by all authors. The authors should also state that the manuscript is not being submitted to any other periodical.

Structure of the manuscript

Identification Page the title of the work in Portuguese, or the language of the text, and in English, the name and full address of the authors and their respective institutions; the author responsible for correspondence; sources of assistance: citing the name of the funding agency and the type of assistance received.

Abstracts two abstracts should be presented for Original Articles, Research Notes, Case Reports/Case Series, Technical Institutional Reports, Special Articles and Review

Articles, one in Portuguese or the language of the text and the other in English. The abstracts for Original Articles, Research Notes, Technical Institutional Reports and Special Articles should contain a maximum of 210 words and should be structured into the following sections: Objectives, Methods, Results, Conclusions. The abstracts for Case Reports/Case Series should be structured as follows: Introduction, Description and Discussion. Review articles should be accompanied by abstracts with the following structure: Objectives, Methods (sources of data, period, descriptors, study selection), Results (summary of data) and Conclusions.

Key words to identify the content of the work, abstracts should be accompanied by three to six key words in English and Portuguese. The Journal uses the LILAC methodology's *Descritores em Ciências da Saúde* (DECS) and its English equivalent, MEDLINE's Medical Subject Headings (MESH), adapting the terms used by the authors to those of these systems.

Illustrations tables and figures, in black and white only or shaded, (graphs, drawings, maps, photographs) should be included on separate pages. Graphs should be two-dimensional.

Captions the captions to illustrations should follow the numbering of the tables and figures and should appear on a separate page.

Acknowledgements to collaborators, technical assistants and those providing financial and material support, specifying the nature of the support.

References should be given in the order in which they are cited in the text and numbered consecutively. The number should not exceed the number stipulated for each section. The Journal adopts the standards of the Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), with some alterations, as shown in the following example:

“Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. ObesGastroenterol. 2007; 132: 2087-102.”