

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

**Avaliação da mielinização do sistema auditivo de recém-nascidos e
fatores que a influenciam**

Leticia Valerio Pallone

São Carlos

2019

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

**Avaliação da mielinização do sistema auditivo de recém-nascidos e
fatores que a influenciam**

Leticia Valerio Pallone

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Carlos, para a obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Orientadora: Profa. Dra. Carla Maria do
Ramos Germano**

São Carlos

2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Leticia Valerio Pallone, realizada em 09/05/2019:

Profa. Dra. Carla Maria Ramos Germano
UFSCar

Prof. Dr. Luiz Antonio Del Ciampo
USP

Profa. Dra. Débora Gusmão Melo
UFSCar

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Flavio e Marcia**,
por dedicarem suas vidas à felicidade de seus
filhos e por sempre acreditarem em mim.*

*Aos meus irmãos, **Flavio, Lucas e Mariana**, pelo
amor, parceria e apoio incondicional de sempre.*

*Aos meus avós, **Maria Catarina, Ildo, Terezinha e Arnaldo**,
por ensinarem aos meus pais e a mim o valor da família
e que com muito amor e dedicação construíram e mantiveram
unida essa família linda a qual tenho privilégio de fazer parte.*

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pela dádiva da vida, por todas as pessoas que colocou em meu caminho, pela trajetória escolhida para mim. Por me fortalecer, me acolher e me acompanhar em todos os momentos com amor e misericórdia incondicionais.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Carla Maria Ramos Germano**, por tudo o que pude aprender e crescer como profissional, pesquisadora e como pessoa durante esse período. Por não hesitar em compartilhar todo o seu conhecimento e por fazê-lo de forma brilhante. Por acreditar em meu potencial e exigir sempre o melhor que posso oferecer.

Às **Profa. Dra. Débora Gusmão Melo e Profa. Dra. Lucimar Retto da Silva de Avó**, pela colaboração durante toda a minha pesquisa, participação na elaboração dos artigos frutos desse trabalho e pela disponibilidade em participar dos processos de qualificação e defesa desta dissertação, sempre com excelência e carinho.

Aos **Prof. Dr. Luiz Antonio Del Ciampo e Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz**, pela pronta aceitação ao convite de participar dos processos de qualificação e defesa desta dissertação, apesar da distância, e por sua contribuição preciosa à versão final deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Alves Ferreira**, pela sua participação na elaboração deste projeto de pesquisa, assim como na redação dos artigos desenvolvidos a partir dos resultados encontrados.

À fonoaudióloga **Juliana**, por contribuir na realização dos exames da avaliação audiológica, flexibilizando sua rotina durante o período da pesquisa, apesar das adversidades e de sua longa duração.

Às estudantes de graduação, **Gleice, Laura**, e ao colega **Felipe**, pela participação fundamental na realização desta pesquisa. Foi um grande prazer trabalhar com vocês!

À minha amiga e parceira de mestrado, **Gabriela**, pela parceria e cumplicidade

durante as aulas, atividades práticas e reuniões do grupo de pesquisa. Por dividir suas habilidades e conhecimentos, e pela sua disposição em ajudar, sempre com muito carinho.

Às **enfermeiras e auxiliares de enfermagem da Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos** e à própria instituição, pela colaboração ativa na realização desta pesquisa. Sem a sua disposição e ajuda este estudo não teria sido possível. Espero que este trabalho e esforço conjunto realizado possa contribuir para a melhoria das condições de saúde de nossa população.

À **UFSCar**, instituição de realização de minha graduação e, posteriormente, pós-graduação, por fornecer a estrutura necessária para me tornar a médica e pesquisadora que sou, oferecendo sempre um ensino de altíssima qualidade.

À **FAPESP**, por acreditar na relevância dessa pesquisa e fornecer o financiamento necessário para sua execução, tornando-a possível.

Aos meus pais, **Flávio e Marcia**, por não terem medido esforços para que eu me dedicasse aos estudos e, mesmo após terminada minha graduação, permaneceram me apoiando e colaborando para que pudesse dar mais esse passo em minha carreira. Por criar a mim e aos meus irmãos como passarinhos livres para alçar voos cada vez mais altos, com a certeza e segurança de ter sempre um lugar para pousar.

Aos meus **irmãos, demais familiares e a meu companheiro**, por compreenderem minha ausência durante esse período e por renovarem minha energia a cada momento compartilhado.

Resumo

PALLONE, L.V. AVALIAÇÃO DA MIELINIZAÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO DE RECÉM-NASCIDOS E FATORES QUE A INFLUENCIAM. 120f. Dissertação. (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2019.

Introdução: Níveis hormonais e nutricionais adequados durante o desenvolvimento fetal e período pós-natal precoce são fundamentais para o desenvolvimento adequado do sistema nervoso central (SNC). Há evidências de que a deficiência de ferro (DF) e o hipotireoidismo congênito (HC) são capazes de prejudicar o desenvolvimento cognitivo e comportamental do indivíduo afetado, principalmente quando não detectados e tratados precocemente. Em ambas as condições, estudos sugerem um prejuízo no desenvolvimento e mielinização do sistema auditivo, que pode ser detectado no período neonatal através do BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry). Embora a anemia ferropriva cause impactos no SNC bem reconhecidos, as alterações que a DF sem anemia causa ainda não estão totalmente elucidadas. Estudo recente realizado com seres humanos mostrou forte relação entre deficiência latente de ferro (DLF) intraútero e alterações da condutividade do nervo auditivo. Também recentemente foram demonstradas alterações do sistema auditivo em indivíduos com alterações subclínicas dos hormônios tireoidianos. Estes achados suscitaram uma nova discussão sobre o valor de corte mais adequado para a detecção do HC e sobre a necessidade ou não de revisão dos valores utilizados nos exames de triagem neonatal.

Objetivos: Analisar a relação entre a DLF e os valores de hormônio estimulante da tireoide (TSH) com a mielinização do nervo auditivo em recém-nascido (RN), avaliada pelo BERA.

Metodologia: Estudo transversal, quantitativo, desenvolvido na Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos sobre amostra de conveniência, durante o período de agosto de 2016 a janeiro de 2018. Foram avaliados 609 RN e, deste total, 165 realizaram o BERA. Foi realizada coleta de sangue do cordão umbilical após o nascimento para determinação dos níveis de ferritina e hematócrito. Os valores de TSH foram recuperados a partir dos exames de triagem neonatal dos RN. Os exames BERA foram realizados no período neonatal pelo mesmo profissional que não teve acesso prévio aos resultados dos exames de sangue e foi medido usando um estímulo sonoro de 80 dBNA, numa taxa de 27,7 clicks/s. Dos 165 RN que realizaram o BERA, foram incluídos nas análises apenas aqueles que nasceram a termo e passaram na triagem auditiva. Para análise da relação entre a DLF e as latências do BERA, os RN foram divididos em dois grupos: grupo controle (n=71), com ferritina maior que 75 ng/ml; e grupo DLF (n=38), com ferritina entre 11 e 75 ng/ml. Diante dos resultados do TSH, os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (n=35): TSH entre 0 e 5 μ UI/L; e Grupo 2 (n=27): TSH entre 5 e 15 μ UI/L. As análises estatísticas foram feitas com auxílio do programa GraphPad Prism, versão 7.00 (GraphPad Software) e com o programa, versão SPSS 24 (IBM). Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão e os grupos

comparados pelo teste T não paramétrico (Mann-whitney), teste ANOVA não paramétrico, teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado, conforme apropriado. O teste de Spearman foi utilizado para avaliar o grau de correlação binária entre as variáveis e as análises de correlação múltiplas foram realizadas através de métodos de regressão linear. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: A porcentagem de anemia congênita foi de 26,4% e a de DLF foi de 29,4% entre aqueles sem anemia. O grupo de RN com DLF apresentou um aumento significativo na latência das ondas V e intervalos I-III, I-V, e III-V em relação ao grupo controle. Os valores das latências, em milissegundos, para o grupo controle e o DLF, assim com a significância, foram, respectivamente: Onda V: $6,9 \pm 0,1$, $7,0 \pm 0,2$, $p = 0,02$; Intervalo I-III: $2,6 \pm 0,1$, $2,7 \pm 0,1$, $p = 0,014$; Intervalo I-V: $5,1 \pm 0,1$, $5,2 \pm 0,2$, $p = 0,0003$; Intervalo III-V: $2,4 \pm 0,1$, $2,5 \pm 0,1$, $p = 0,002$. Esses parâmetros apresentaram correlação significativa e negativa com a ferritina (Onda V: $r = -0,287$, $p = 0,003$; Intervalo I-III: $r = -0,237$, $p = 0,013$; Intervalo I-V: $r = -0,351$, $p = 0,0002$; Intervalo III-V: $r = -0,249$, $p = 0,009$). A análise de correlação múltipla mostrou correlação significativa entre a presença de DLF e as latências dos intervalos I-III (β padronizado= $0,233$, $p=0,015$), I-V (β padronizado= $0,249$, $p=0,008$) e III-V (β padronizado= $0,229$, $p=0,013$), mesmo levando em consideração a idade gestacional de nascimento do RN. Não houve diferença significativa nos resultados do BERA entre os grupos com diferentes níveis de TSH. Os valores de latência das ondas e intervalos dos grupos 1 e 2 foram respectivamente: Onda I: $1,8 \pm 0,1$, $1,7 \pm 0,1$; Onda III: $4,4 \pm 0,1$, $4,4 \pm 0,1$; Onda V: $6,9 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$; Intervalo I-III: $2,6 \pm 0,1$, $2,6 \pm 0,1$; Intervalo I-V: $5,1 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$; Intervalo III-V: $2,4 \pm 0,1$, $2,4 \pm 0,1$. Não houve correlação significativa entre os níveis de TSH do exame de triagem neonatal e os valores das ondas e intervalos do BERA.

Discussão e conclusões: Os resultados deste estudo demonstraram um efeito negativo da deficiência latente de ferro sobre a condutividade e mielinização das vias auditivas dos RN afetados, confirmando a importância da aplicação de medidas efetivas que garantam um adequado aporte de ferro aos indivíduos durante o período perinatal. Por outro lado, neste estudo, não foram encontradas diferenças significativas nas latências das ondas e intervalos do BERA entre os grupos com diferentes valores de TSH. Embora não tenham sido encontradas evidências suficientes para fundamentar uma alteração do valor de corte de TSH para diagnóstico do HC, os resultados do presente trabalho podem contribuir para a discussão sobre qual o melhor valor a ser adotado pelo programa nacional de triagem neonatal e seu impacto sobre o desenvolvimento do SNC dos RN afetados.

Palavras chave: Recém-Nascido, Ferritina, Deficiência latente de ferro, TSH, BERA.

Abstract

PALLONE, L.V. EVALUATION OF THE MYELINATION OF NEWBORN HEARING SYSTEM AND FACTORS THAT INFLUENCE IT. 120p. Thesis. (Master's degree in Health Sciences). Federal University of São Carlos, São Carlos, 2019.

Introduction: Adequate hormonal and nutritional levels during fetal development and early postnatal period are central to the proper development of the central nervous system (CNS). There is evidence that iron deficiency (ID) and congenital hypothyroidism (CH) can impair the cognitive and behavioral development of the affected individual, especially when undetected and treated early. In both conditions, studies suggest a developmental impairment and myelination of the auditory system, which can be detected in the neonatal period through BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry). Although iron deficiency anemia causes well-recognized central nervous system impacts, the changes that ID without anemia cause are still not entirely elucidated. A recent study with human subjects showed a strong relationship between intrauterine latent iron deficiency (LID) and changes in auditory nerve conductivity. Also recently, auditory system alterations have been demonstrated in individuals with subclinical changes in thyroid hormones. These findings led to a new discussion about the most appropriate cutoff value for the detection of CH and the need for revision of the values used in the neonatal screening tests.

Objectives: To analyze the relationship between LID and thyroid stimulating hormone (TSH) values with auditory nerve myelination in newborn (NBs) evaluated by BERA.

Methodology: A cross-sectional, quantitative study developed at the Santa Casa de Misericórdia Maternity Hospital in São Carlos, Brazil, on a convenience sample, from August 2016 to January 2018. Sixty-nine newborn were evaluated, and 165 of them were BERA. Blood samples were collected from the umbilical cord after birth to determine ferritin and hematocrit levels. Data from the TSH tests were collected by the results of the neonatal screening test of the newborn. The BERA exams were performed in the neonatal period by the same professional who did not have previous access to blood test results and was measured using a sound stimulus of 80 dBNA at a rate of 27.7 clicks / s. Of the 165 NBs that performed BERA, only those full-term and who underwent hearing screening were included in the analyzes. For analysis of the relationship between LID and BERA latencies, the NBs were divided into two groups: control group (n = 71), with ferritin greater than 75 ng / ml; and LID group (n = 38), with ferritin between 11 and 75 ng / ml. In view of the TSH results, the study participants were divided into two groups: Group 1 (n = 35): TSH between 0 and 5 μ IU / mL; and Group 2 (n = 27): TSH between 5 and 15 μ IU / mL. Statistical analysis was done using GraphPad Prism, version 7.00 (GraphPad Software) and with the program, version SPSS 24 (IBM). Data were presented as mean \pm standard deviation and groups compared by non-parametric T test (Mann-whitney), non-parametric ANOVA test, Fisher exact test or chi-square test, as appropriate. The Spearman test was used to evaluate the degree of binary correlation

between variables and multiple correlation analyzes were performed using linear regression methods. The level of significance was 5%.

Results: The percentage of congenital anemia was 26.4% and that of LID was 29.4% among those without anemia. The LID group showed a significant increase in V-latency and I-III, I-V, and III-V intervals in relation to the control group. The latency values, in milliseconds, for the control group and LID, as well as their significance, were respectively: Wave V: 6.9 ± 0.1 , 7.0 ± 0.2 , $p = 0.02$; Interval I-III: 2.6 ± 0.1 , 2.7 ± 0.1 , $p = 0.014$; Interval I-V: 5.1 ± 0.1 , 5.2 ± 0.2 , $p = 0.0003$; Interval III-V: 2.4 ± 0.1 , 2.5 ± 0.1 , $p = 0.002$. These parameters had a significant and negative correlation with ferritin (Wave V: $r = -0.287$, $p = 0.003$, Interval I-III: $r = -0.237$, $p = 0.013$, Interval IV: $r = -0.351$, $p = 0.0002$; Interval III-V: $r = -0.249$, $p = 0.009$). The multiple correlation analysis showed a significant correlation between the presence of LID and latency of the I-III intervals (standardized $\beta = 0.233$, $p = 0.015$), IV (standardized $\beta = 0.249$, $p = 0.008$) and III-V ($\beta = 0.229$, $p = 0.013$), even taking into consideration the gestational age of the newborn. There was no significant difference in BERA results between groups with different levels of TSH. The wave latency values and intervals of groups 1 and 2 were respectively: Wave I: 1.8 ± 0.1 , 1.7 ± 0.1 ; Wave III: 4.4 ± 0.1 , 4.4 ± 0.1 ; V wave: 6.9 ± 0.1 , 6.9 ± 0.1 ; Interval I-III: 2.6 ± 0.1 , 2.6 ± 0.1 ; Interval I-V: 5.1 ± 0.1 , 5.1 ± 0.1 ; Interval III-V: 2.4 ± 0.1 , 2.4 ± 0.1 . There was no significant correlation between the TSH levels of the neonatal screening test and the BERA wave and interval values.

Discussion and conclusions: The results of this study demonstrated a negative effect of latent iron deficiency on the conductivity and myelination of the auditory pathways of the affected NB, confirming the importance of applying effective measures to ensure adequate iron intake to the individuals during the perinatal period. On the other hand, in this study, no significant differences were found in wave latencies and BERA intervals between groups with different TSH values. Although insufficient evidence was found to support a change in TSH cutoff value for CH diagnosis, the results of the present study may contribute to the discussion of the best value to be adopted by the national neonatal screening program and its impact on the development of the CNS of the affected NBs.

Keywords: Newborn; Ferritin; Latent iron deficiency, TSH, BERA.

Lista de Figuras

Figura 1 – Distribuição dos RN em relação aos dados obtidos	47
Figura 2 – Distribuição percentual dos valores de ferritina e hematócrito na população de RN	51
Figura 3 – Distribuição percentual do tipo de assistência pré-natal e realização de suplementação de ferro no pré-natal	53
Figura 4 – Porcentagem das principais doenças durante a gestação referidas pelas mães	53
Figura 5 – Distribuição percentual por tipo de parto	54
Figura 6 – Distribuição percentual segundo sexo do RN	54
Figura 7 – Gráficos representando média \pm SD do peso ao nascer e IG dos RN: controle X DLF	66
Figura 8 – Gráficos das latências significativamente diferentes entre os grupos controle e DLF: onda V e intervalos I-III, I-V e III-V do BERA	68
Figura 9 – Representação da correlação das latências da onda V e intervalos I-III, I-V e II-V do BERA com a ferritina	69
Figura 10 - Distribuição percentual dos valores de TSH	73
Figura 11 – Distribuição de Recém-Nascidos de acordo com os níveis de TSH nos Grupos 1 e 2	78
Figura 12 – Médias \pm SD das latências das ondas I, III e V; e intervalos I-III, I-V e III-V dos grupos 1 e 2	79
Figura 13 – Distribuição do uso de Álcool durante a gestação (n=609)	80
Figura 14 – Relação entre as puérperas expostas a álcool e/ou cigarro durante a gestação	81
Figura 15 – Distribuição das mães pela exposição ao cigarro ou nível de dependência de nicotina (<u>Teste de Fagerström</u>) na gestação	81

Lista de Fluxograma

Fluxograma 1 - Amostra final para análise do status do ferro e anemia com critérios de exclusão	52
Fluxograma 2 – Amostra final para análise da ferritina e BERA com critérios de exclusão	63
Fluxograma 3 –Processo da seleção da amostra para análise o TSH e o BERA	75

Lista de Quadros

Quadro 1 – Média geral da ferritina e do hematócrito	51
Quadro 2 – Características maternas	52
Quadro 3 – Características do RN ao nascimento	54
Quadro 4 – Grupos de estudo segundo o valor do hematócrito, n=573	55
Quadro 5 – Frequência observada de alterações na homeostase do ferro no grupo de indivíduos sem anemia, n=422	59
Quadro 6 – Grupos de estudo segundo nível de ferritina	64
Quadro 7 – Grupos de estudo segundo nível de TSH da triagem neonatal	77
Quadro 8 – Grupos conforme exposição ao álcool e ao cigarro	83

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características perinatais dos grupos segundo valor do hematócrito e análise de comparação entre as variáveis descritas	55
Tabela 2 – Correlação linear binária (Spearman) da variável hematócrito com as demais variáveis	57
Tabela 3 – Correlação múltipla da variável hematócrito com as demais variáveis, calculada pelo método de regressão linear	58
Tabela 4 – Características perinatais dos grupos segundo valor da ferritina e análise de comparação entre as variáveis descritas	59
Tabela 5 – Correlação linear binária (Spearman) da variável ferritina com as demais variáveis	61
Tabela 6 – Correlação múltipla da ferritina com as variáveis significativas no estudo de correlação simples (Spearman)	62
Tabela 7 – Características perinatais dos grupos segundo nível sérico de ferritina e análise de comparação entre as variáveis descritas	64
Tabela 8 – Valores do BERA e análise de comparação dos grupos controle e DFL	67
Tabela 9 – Coeficiente de correlação binária entre valores do BERA (onda V, Intervalo I-III, Intervalo I-V e Intervalo III-V) e as demais variáveis	70
Tabela 10 – Análise de correlação múltipla da onda V e I-III, I-V, III-V	72
Tabela 11 – Correlação linear binária (Spearman) da variável TSH com as demais variáveis	74
Tabela 12 – Características amostral em função do TSH do RN e análise de comparação entre as variáveis descritas	76
Tabela 13 – Latências do BERA e análise de comparação entre os grupos em função do THS	78
Tabela 14 – Análise de correlação (Spearman) entre o TSH e as latências do BERA .	80
Tabela 15 – Características perinatais dos grupos controle e Uso de Álcool e análise de comparação entre as variáveis descritas	84
Tabela 21 – Características perinatais dos grupos controle e Uso de Cigarro e análise de comparação entre as variáveis descritas	86

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABR - Auditory Brainstem Response
ATP - Adenosine Triphosphate
AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test
BERA - Brainstem Evoked Response Audiometry
BSER - Brainstem Electric Responses
CO - Monóxido de Carbono
COHb - Carboxihemoglobina
DF - Deficiência de Ferro
DIT - Diiodotirosina
DLF - Deficiência Latente de Ferro
DMT-1 - Transportador de Metal Divalente do Tipo 1
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EOAE - Emissões Otoacústicas Evocadas
FASD - Fetal Alcohol Spectrum Disorders
Fe - Ferro
Fe²⁺ - Ferro Ferroso
Fe³⁺ - Ferro Férrico
FTND - Fagerström Teste for Nicotine Dependence
HC - Hipotireoidismo Congênito
HSC - Hipotireoidismo Subclínico
HT - Hormônios Tireoidianos
I⁻ - Iodeto
IDH – Índice de desenvolvimento humano
IRDA - Indicador de Risco para Deficiência Auditiva
MAG - *Myelin-Associated Glycoprotein*
MAST - Michigan Alcohol Screening Test
MBP - Myelin Basic Protein
Mct8 - Monocarboxilato 8
MIT - Monoiodotirosina
MS - Ministério da Saúde

OLG – Oligodendrócitos
OMS – Organização Mundial da Saúde
PEATE - Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral
PLP - Proteína Proteolipídica
PNSF – Programa Nacional de Suplementação de Ferro
PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal
QI - Quociente de Inteligência
RN - Recém-nascido
SAF - Síndrome Alcoólica Fetal
SD - Desvio Padrão
SNC - Sistema Nervoso Central
SNP - Sistema Nervoso Periférico
SUS – Sistema Único de Saúde
T3 - Triiodotironina
T4 – Tiroxina
T-ACE - Tolerance, Annoyed, Cut-down and Eye-opener
TAN - Triagem Auditiva Neonatal
TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade
TfR – Transferrina
TPO – Tireoperoxidase
TSH – Thyroid-stimulating Hormone

Sumário

INTRODUÇÃO	19
DEFICIÊNCIA AUDITIVA E SUA DETECÇÃO.....	19
<i>A mielina e o desenvolvimento neurossensorial do aparelho auditivo</i>	22
A DEFICIÊNCIA DE FERRO E A MIELINIZAÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO	23
<i>O ferro</i>	23
<i>A importância do ferro no desenvolvimento do sistema nervoso</i>	25
<i>A deficiência de ferro e a mielinização do sistema auditivo</i>	26
FUNÇÃO TIREOIDIANA NA GESTAÇÃO E A MIELINIZAÇÃO DO SISTEMA AUDITIVO.....	30
<i>Fisiologia dos hormônios tireoidianos</i>	30
<i>A importância do hormônio tireoideano no desenvolvimento do sistema nervoso</i>	31
<i>O hipotireoidismo e a mielinização do sistema auditivo</i>	33
CONSUMO DE ÁLCOOL E CIGARRO DURANTE A GRAVIDEZ	36
<i>Álcool e cigarro na gestação</i>	36
<i>Rastreamento do consumo de álcool e cigarro durante a gravidez</i>	38
<i>Uso de álcool e cigarro e perda auditiva</i>	38
JUSTIFICATIVA	41
OBJETIVOS	43
OBJETIVO GERAL	43
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
METODOLOGIA	44
ASPECTOS ÉTICOS	44
DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	44
DOSAGENS LABORATORIAIS	45
EXAMES AUDIOLÓGICOS.....	45
AMOSTRA.....	46
<i>Status do ferro e a anemia nos RN</i>	48
<i>Ferritina e a mielinização do nervo auditivo (através do BERA)</i>	48
<i>TSH e a mielinização do nervo auditivo (através do BERA)</i>	49
<i>Consumo de álcool e cigarro na gestação</i>	49
FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS	50
RESULTADOS	51
STATUS DO FERRO E A ANEMIA NOS RN	51
<i>ANEMIA CONGÊNITA</i>	55
<i>STATUS DO FERRO</i>	59
FERRITINA E BERA	63
TSH E O BERA	74
CONSUMO DE ÁLCOOL E DE CIGARRO NAS GESTANTES.....	81
DISCUSSÃO	87
STATUS DO FERRO E ANEMIA NOS RN	87
FERRITINA E O BERA	91
TSH E O BERA	94
CONSUMO DE ÁLCOOL E DE CIGARRO NAS GESTANTES.....	98

CONCLUSÃO	100
BIBLIOGRAFIA	102
ANEXOS.....	117
ANEXO 1 – INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	117
<i>Formulário de registro de pacientes</i>	<i>117</i>
<i>Estrutura e pontuação do questionário T-ACE.</i>	<i>118</i>
<i>Avaliação do uso do cigarro.....</i>	<i>119</i>

Introdução

Deficiência auditiva e sua detecção

A surdez acomete de um a três neonatos saudáveis em cada 1.000 nascimentos (GUIMARÃES, BARBOSA, 2012). Esta prevalência é considerada elevada se comparada a outras doenças passíveis de triagem na infância, como: fenilcetonúria (1:10.000), anemia falciforme (2:10.000) e surdez (30:10.000) (BRASIL, Ministério da Saúde, 2012). Dois estudos realizados em população brasileira encontraram prevalência de perda auditiva em recém-nascidos (RN) de 0,2% e de 0,9% (BOTELHO, et al., 2010; GUIMARÃES, BARBOSA, 2012).

As implicações da perda auditiva incluem distúrbio de fala, transtornos de comunicação, atraso na compreensão da linguagem, desvantagem educacional, isolamento e estigmatização social. A metade dos casos de deficiência auditiva poderia ser prevenida e seus efeitos minimizados se a intervenção fosse iniciada precocemente (MORTON, NANCE, 2006; RECHIA, et al., 2016). Um estudo de revisão realizado em 2010 com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica dos testes de triagem auditiva, comparar a realização de triagem com a não triagem e o efeito terapêutico do tratamento precoce com o tardio, concluiu que, apesar da falta de evidência científica de alta qualidade, o diagnóstico e tratamento precoce de crianças com deficiência auditiva parecem estar associados a vantagens no desenvolvimento da linguagem (WOLFF, et al., 2010).

Considerando o aspecto epidemiológico e a importância do diagnóstico precoce das deficiências auditivas, a Lei Federal Brasileira nº 12.303, de 2 de agosto de 2010, tornou obrigatória a realização gratuita de triagem auditiva em todos os RN (www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/112303.htm). Esse programa de Triagem Auditiva Neonatal (TAN) tem como finalidade detectar precocemente perdas auditivas e permitir medidas terapêuticas em tempo hábil. Os exames preconizados para triagem auditiva são: o exame de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE), popularmente conhecido como “teste da orelhinha” e o BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry).

O EOAE é um exame rápido, de baixo custo e não-invasivo, utilizado para detecção de anormalidades na cóclea (BRASIL, Ministério da Saúde, 2012). É capaz de identificar a maioria das perdas auditivas cocleares em torno de 30-35 dB com alta sensibilidade e especificidade (50 a 100% e de 49,1 a 97,2%, respectivamente) (WOLFF,

et al., 2010). Portanto, é um bom exame para rastreio. O EOAE consiste na aplicação de um estímulo sonoro no meato acústico externo da criança que, ao passar pelas células ciliadas externas da cóclea, tem sua energia alterada devido à motilidade dos cílios. Essa energia alterada é captada e interpretada por um microcomputador que irá determinar a presença ou não de distúrbios cocleares (MOR, AZEVEDO, 2005). Alguns fatores limitam o uso dessa técnica: necessidade de silêncio no ambiente, resultados falsos positivos por disfunção do ouvido médio e presença de cerúmen. Além disso as respostas podem estar reduzidas em RN de baixo peso ou prematuros e é ausente nas perdas neurossensoriais maiores que 50-60 dB.

A TAN brasileira preconiza o seguinte fluxograma: realização do EOAE em todos os RN sem indicador de risco para deficiência auditiva (IRDA), preferencialmente nos primeiros dias de vida, antes da alta hospitalar do berçário (24 a 48h), e no máximo em 30 dias. É realizado no modo triagem sendo o exame satisfatório classificado como “passa” e o não satisfatório como “falha”. Os RN que obtiveram resposta “passa” na triagem podem realizar o acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem na atenção básica (BRASIL, Ministério da Saúde, 2012). Caso haja dois resultados “falha” consecutivos no EOAE ou seja detectada presença de IRDA, preconiza-se a realização do PEATE (Potenciais evocados auditivos do tronco cerebral), também conhecido por diversas outras siglas em inglês: BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry), BSER – Brainstem Electric Responses (DAVIS), ABR – Auditory Brainstem Response (BRASIL, Ministério da Saúde, 2012). São considerados IRDA: história familiar de deficiência auditiva congênita; infecção congênita (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis); malformações craniofaciais (anomalias de pavilhão auricular, meato acústico externo, ausência de filtro nasal, implantação baixa da raiz do cabelo); peso ao nascimento inferior a 1.500g; hiperbilirrubinemia grave; uso de medicação ototóxica por mais de cinco dias; meningite bacteriana; boletim Apgar de 0 a 4 no 1º minuto ou 0 a 6 no 5º minuto; ventilação mecânica por período mínimo de cinco dias; sinais ou síndromes associadas a deficiência auditiva condutiva ou neurossensorial (GATANU, 2007; VAN DOMMELEN, et al., 2010; CBPAI, 2000; JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING, 2007; ANDRADE, et al., 2008).

Em estudo retrospectivo sobre a relação entre a presença de alguns dos IRDA com a frequência de resultados “falha” no EOAE, Oliveira et al., em 2015 encontraram associação positiva entre o boletim de Apgar de 0 a 4 no 1º minuto e de 0 a 6 no 5º minuto,

malformações craniofaciais, síndromes associadas a perdas auditivas e ventilação mecânica; e a “falha” no EAOE (OLIVEIRA, et al., 2015). Outro estudo retrospectivo com IRDA mostrou aumento significativo da chance de “falha” no EAOE e BERA alterado caso o RN apresentasse ao menos um IRDA, associado ou não a malformações craniofaciais, síndromes genéticas ou peso ao nascer abaixo de 1.500g (SILVA, LOPEZ, MONTOVANI, 2016). Também encontrou maior risco de alteração auditiva neurossensorial em RN que tiveram meningite e apresentavam malformações craniofaciais (SILVA, LOPEZ, MONTOVANI, 2016).

O BERA constitui-se no registro elétrico do sistema auditivo em resposta a um estímulo acústico. Este exame proporciona a obtenção da atividade eletrofisiológica do sistema auditivo desde o nervo coclear até o nível do tronco cerebral, avaliando núcleos cocleares, complexo olivar superior e ponte até o colículo inferior mesencefálico e, ao contrário do EAOE, é capaz de identificar problemas retrococleares, mais prevalentes na população com IRDA (CASALI, SANTOS, 2010). Consiste na aplicação de estímulos sonoros no meato acústico externo que, ao passarem pela via auditiva, geram sinais captados por eletrodos colocados sobre a superfície da cabeça. Os eletrodos, por sua vez, enviam esses sinais para um aparelho responsável por gerar um traçado bioelétrico. Nesse traçado é possível identificar sete ondas, denominadas ondas I, II, III, IV, V, VI e VII, que acontecem nos primeiros 10 milissegundos após a apresentação do estímulo acústico de forte intensidade (80 dBnHL). O estímulo do tipo “clique” é frequentemente utilizado, pois ele é capaz de desencadear respostas abruptas com boa sincronia neural para a produção dos componentes de onda do BERA (LIMA, et al., 2008; ROSA, et al., 2014).

Entre as ondas avaliadas pelo BERA, três são mais visíveis no traçado: ondas I, III e V; que podem ser medidas de forma confiável em lactentes com idade gestacional maior que 34 semanas (ESTEVES, et al., 2009; ROSA, et al., 2014). Estudos realizados por Jewett e Williston (1971), e posteriormente por Sohmer e Feinmesser (1977), atribuem a onda I do BERA ao potencial de ação do nervo auditivo, isto é, a representação do potencial de ação da parte distal do nervo auditivo quando ele sai da cóclea e entra no canal auditivo interno (JEWETT, WILLISTON, 1971; SOHMER, et al., 1977). A onda III é formada por neurônios de segunda ordem no núcleo coclear, mais precisamente da porção caudal da ponte. A onda V reflete a atividade gerada na região do lemnisco lateral e a sua porção negativa está relacionada aos potenciais dos dendritos do colículo inferior. O pico da onda V tem importância fundamental para identificar o nível auditivo da pessoa, pois esse pico é gerado com sons de menor intensidade (PAULRAJ, et al., 2015).

A análise do traçado do BERA pode ser realizada pela avaliação da latência absoluta das ondas e dos intervalos interpicos (I-III, III-V e I-V) (ROSA, et al., 2014). O tempo de latência das ondas e o intervalo entre os picos das ondas apresentam correlação com a velocidade de condução nervosa e, portanto, são influenciados pelo grau de mielinização, desenvolvimento neuronal, função sináptica e crescimento axonal do sistema nervoso auditivo, constituindo-se numa medida da velocidade de condução neural em diferentes níveis da via auditiva (CHALAK, et al., 2013). Como a relação entre estas latências e a mielinização é inversa, uma menor latência representa maior velocidade de condução nervosa e melhor mielinização (CHALAK, et al., 2013).

As principais indicações clínicas de utilização do BERA são: quantificar um nível mínimo de resposta auditiva, caracterizar o tipo de perda auditiva, definir o local de lesão no sistema auditivo neurosensorial, permitir melhor avaliação pós-operatória de cirurgia da fossa posterior e monitorar pacientes em unidades de terapia intensiva (ESTEVES, et al., 2009). As principais utilizações clínicas do BERA na faixa etária pediátrica são: monitorar audição em tratamentos com drogas otóxicas, monitorar audição de crianças que não conseguem audiometria comportamental confiável, monitorar audição de crianças com deficiência intelectual, autistas ou portadores de quadros psiquiátricos, prever o limiar auditivo e avaliar a maturidade da via auditiva e o processamento auditivo de neonatos e lactentes (DAVIES, 2016).

A mielina e o desenvolvimento neurosensorial do aparelho auditivo

A mielina é uma estrutura branca, laminada e densa, 70% formada por lipídeos (colesterol e cerebrosídeos, em sua maior parte) e o restante por proteínas que envolvem os axônios e possibilitam maior rapidez na condutividade nervosa (LU, et al., 2019).

No Sistema Nervoso Central (SNC) a mielina é produzida por oligodendrócitos (OLG), que fazem parte do conjunto de células chamadas gliais, e no Sistema Nervoso Periférico (SNP), é produzida pelas células de Schwann (TODORICH, et al., 2009). Três proteínas são particularmente importantes na sua estrutura: a proteína básica da mielina (MBP), a proteína proteolipídica (PLP) e a proteína zero. A MBP é essencial na aderência da mielina ao neurônio no SNC e também é encontrada no SNP. A PLP, encontrada apenas no SNC, é essencial na aderência das camadas intercelulares de mielina, além de ser uma proteína necessária para o desenvolvimento normal dos OLG. A proteína zero é encontrada apenas no SNP e tem a mesma função da PLP.

A mielinização inicia-se na medula espinhal, no sentido periférico para o central,

por volta da 12^a a 14^a semana de gestação e continua até a idade adulta (KINNEY, VOLPE, 2018). Em relação ao sistema auditivo e vestibular, antes do nascimento a mielinização ocorre em áreas envolvidas na orientação e equilíbrio (PRADO, DEWEY, 2014). Após o nascimento as áreas envolvidas com a visão e audição têm pico de mielinização anterior às áreas da linguagem (KOROSTYSHEVSKAYA, et al., 2019; MOORE, 2012). A mielinização das estruturas nervosas responsáveis pela condução dos estímulos auditivos começa em torno da 26^a semana de gestação. Na 29^a semana o nervo coclear já pode ser visto levemente mielinizado. Por volta de um ano de vida pós-natal o nervo coclear já está completamente mielinizado (MOORE, 2012). O desenvolvimento normal do aparelho auditivo em humanos começa com a formação do placode ótico, bilateralmente, no início da 4^a semana gestacional. Sua maturação progride em direção caudal-rostral, com maturação do nervo auditivo anterior à do tronco encefálico e está quase completa em neonatos a termo (STARR, et al., 1977).

Ao longo do seu desenvolvimento o cérebro humano transforma-se em um sistema altamente especializado para as funções de percepção e de memória, que são necessárias para compreender e produzir a fala e estão fortemente relacionados à exposição auditiva e a ações comunicativas na infância. Portanto, é necessário detectar problemas auditivos em recém-nascidos até o terceiro mês de vida e a intervenção até o sexto mês é essencial para a qualidade de vida desta criança (RECHIA, et al., 2016).

A deficiência de ferro e a mielinização do sistema auditivo

O ferro

O ferro é um micronutriente de fundamental importância para o ser humano, atuando em diversos mecanismos fisiológicos essenciais para o organismo, como a eritropoiese, metabolismo energético, transcrição gênica e resposta imune (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013; HARE, et al., 2013; TODORICH, et al., 2009; BEARD, CONNOR, 2003). A maior parte do ferro, em torno de 65%, está localizado no interior dos eritrócitos como constituinte da parte heme da hemoglobina. Outros 25% são encontrados no fígado, sistema reticulo-endotelial e medula óssea na forma de reserva. O restante está localizado no aparelho muscular na forma de mioglobina ou associado a enzimas e citocromos relacionados a processos metabólicos (GROTTO, 2010).

Na alimentação o ferro pode ser encontrado sob duas formas: heme e não heme. O ferro heme é aquele derivado da hemoglobina e da mioglobina presente em alimentos

de origem animal, enquanto o não heme é a forma iônica disponível em frutas, verduras e cereais (GROTTO, 2010; SHAYEGHI, et al., 2005). Embora a forma heme tenha participação na dieta humana de cerca de 10%, é responsável por mais de 40% do ferro adquirido pela alimentação devido à sua melhor absorção (GROTTO, 2010; MELSE-BOONSTRA, MWANGI, 2016).

A dieta normal fornece em média 15 a 20 mg de ferro por dia, porém somente uma pequena parte (1 a 2 mg) é absorvida (GROTTO, 2010). A absorção de ferro sofre influência de diversos fatores, sendo que os fitatos (presente em dieta rica em fibras), polifenóis (café e chá), cálcio e proteínas agem como inibidores do processo absorptivo; enquanto o ácido ascórbico atua como fator facilitador (FISBERG, LYRA, WEFFORT (Coord.), 2018; GROTTO, 2010). As necessidades nutricionais diárias de ferro estão relacionadas, principalmente, à produção eritrocitária, no entanto, a maior parte do ferro utilizado para a eritropoiese não provém da absorção, mas sim da destruição de hemácias senescentes (hemocatarese) (GROTTO, 2010; SILVA, et al., 2018).

A absorção de ferro ocorre nas células epiteliais das vilosidades do duodeno. O ferro férrico (Fe^{3+}) deve ser convertido previamente a ferro ferroso (Fe^{2+}) para que possa ser absorvido. Tal conversão ocorre sob a ação do ácido gástrico que promove uma alteração no pH, permitindo a redução do Fe^{3+} a Fe^{2+} pela enzima redutase férrica (GROTTO, 2010).

O Fe^{2+} , então, passa do lúmen intestinal para o interior do enterócito através da proteína DMT-1 (transportador de metal divalente do tipo 1). A passagem do Fe^{2+} para o plasma ocorre por intermédio da ferroportina, uma proteína presente na membrana basolateral dos enterócitos. Ao passar para o sangue, o Fe^{2+} acopla-se à transferrina e assim, é transportado para os tecidos que necessitam desse elemento (GROTTO, 2010; SHAYEGHI, et al., 2005).

Diversas órgãos, em especial a medula óssea e o fígado, possuem células com receptores de transferrina (TfR1 ou TfR2) que, quando acoplados a seu ligante, sofrem um mecanismo de endocitose. Dentro dessas células o endossomo sofre lise, liberando TfR (que é direcionado de volta à membrana celular), transferrina (que é liberada no plasma) e, finalmente, ferro que é, então, utilizado pela célula ou estocado (GROTTO, 2010).

Não é descrito um mecanismo de excreção de ferro pelo organismo humano e as perdas que ocorrem são devido à descamação epitelial, secreções corpóreas e sangramento (GROTTO, 2010).

As principais formas de estocagem do ferro são a ferritina e a hemossiderina. Em indivíduos normais, elas são encontradas em células do sistema reticuloendotelial do baço, da medula óssea e, principalmente, do fígado. A hemossiderina é uma forma complexa de armazenamento, fica localizada no interior dos lisossomos e dificilmente libera ferro para a circulação. Já a ferritina é encontrada no citoplasma, pode conter até 4500 átomos de ferro e se correlaciona muito bem com os níveis de estoque (HARRISON, AROSIO, 1996; THEIL, 2013; GROTTTO, 2008).

A quantificação dos estoques de ferro pode ser feita pela dosagem da ferritina sérica ou do receptor de transferrina sérica (TfR). O TfR aumenta quando há depleção dos níveis de ferro e sofre menos influência de processos infecciosos e inflamatórios se comparado à ferritina. No entanto, devido ao elevado custo para sua análise sérica, é pouco utilizado. Atualmente, o marcador laboratorial mais utilizado para estimativa dos níveis de ferro é a ferritina. Em indivíduos maiores de 5 anos adota-se o valor corte de 15 µg/L como indicador reserva de ferro adequada. Em menores de 5 anos considera-se 12 µg/L o valor mínimo de ferritina dentro normalidade (FISBERG, LYRA, WEFFORT (Coord.), 2018).

A ferritina ao nascimento fornece uma avaliação adequada das condições de armazenamento de ferro do feto e é frequentemente utilizada para avaliar o estado de ferro intraútero (FLEMING, 2002), utilizando-se como valor de corte 75 µg/L (AMIN, ORLANDO, WANG, 2013).

A importância do ferro no desenvolvimento do sistema nervoso

O ferro exerce papel de fundamental importância no desenvolvimento neural, participando dos processos de mielinização e sinaptogênese. Essa ação é mais evidente nos períodos intraútero e na infância, quando ocorre a embriogênese, desenvolvimento e maturação do sistema nervoso, respectivamente (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013; HARE, et al., 2013; BLACK, 2012). Com relação à vida embrionária, a importância do ferro nos primeiros três meses se dá principalmente em virtude do processo de embriogênese do sistema nervoso e, no último trimestre de gestação, pela necessidade de formar estoques de ferro (BLACK, 2012; RADLOWSKI, JOHNSON, 2013, HARE, et al., 2013).

O desenvolvimento do SNC é um processo que se inicia no terceiro trimestre gestacional e tem pico de atividade até os dois anos de idade (RADLOWSKI, JOHNSON,

2013). Dentre os processos que acontecem simultaneamente neste período, a mielinização tem grande importância e os OLG, responsáveis pela produção de mielina, são as células que apresentam o metabolismo mais ativo do SNC. Nesta célula se encontra a maior concentração de ferro no cérebro, pois é no OLG onde ocorre a maior expressão do gene Tf (responsável pela produção de transferrina) (BADARACCO, SIRI, PASQUINI, 2010; TODORICH, et al., 2009). Esse maior aporte de Tf é considerado uma consequência adaptativa do cérebro para potencializar a oferta de ferro nas situações em que há deficiência deste (BADARACCO, SIRI, PASQUINI, 2010).

No início do desenvolvimento o ferro e a ferritina estão presentes na microglia e, subsequentemente, quando a mielinização se inicia, o ferro, a ferritina e a transferrina são encontradas nos OLG (BADARACCO, SIRI, PASQUINI, 2010). A distribuição do ferro pelos OLG não é homogênea. O ferro é detectado inicialmente nos OLG localizados próximos a vasos sanguíneos e, posteriormente, naqueles distantes destes. Durante a segunda semana de vida pós-natal, os OLG ferro-positivos localizam-se predominantemente nos “focos mielinogênicos”. Estudos sugerem que o pico de captação de ferro no SNC coincide com o pico de mielinização, principalmente nas fases fetal tardia e pós-natal precoce (RAMEL, GEORGIEFF, 2014).

O papel do ferro na mielinização envolve a biossíntese de componentes da própria mielina (cofator de enzimas relacionadas à produção de colesterol e lipídios), transcrição de genes relacionados à produção de proteínas da mielina (MBP) e atuação como cofator de citocromos e do complexo ferro-sulfato da cadeia oxidativa, fundamentais para síntese de ATP (MONK, et al., 2016; MUÑOZ, HUMERES, 2012). A atuação do ferro na sinaptogênese envolve desde o aumento da transcrição de proteínas fundamentais, como a proteína associada a microtúbulos 2 [MAP2], para que ocorram as sinapses (GEORGIEFF, 2008), bem como a modulação da monoamino oxidase, enzima cujo mecanismo de ação para a degradação dos neurotransmissores triptofano hidroxilase (serotonina) e tirosina hidroxilase (norepinefrina e dopamina) é dependente de ferro (LOZOFF, et al., 2006; RADLOWSKI, JOHNSON, 2013; BASTIAN, et al., 2016).

Sabe-se que a mielinização continua até a idade adulta e, portanto, as demandas por ferro para a manutenção e produção da bainha de mielina continuam com o envelhecimento (TODORICH, et al., 2009).

A deficiência de ferro e a mielinização do sistema auditivo

A nutrição é fundamental para o desenvolvimento normal do SNC,

particularmente na vida intrauterina e primeira infância. Estas são etapas essenciais para o crescimento do cérebro e para o estabelecimento de um adequado desenvolvimento cognitivo, motor e psicossocial. Dessa maneira, carências nutricionais durante esses períodos têm o potencial de prejudicar a cognição, o comportamento e a produtividade nos anos escolares e idade adulta. Dentre as deficiências nutricionais, a anemia ocupa lugar de destaque (PRADO, DEWEY, 2014).

A deficiência de ferro (DF) é a deficiência nutricional mais comum em todo o mundo, atingindo cerca de 25% da população mundial (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013). A OMS publicou, em 2015, um documento sobre a prevalência de anemia na população mundial e constatou que aproximadamente 43% das crianças, 29% das mulheres não grávidas e 38% das gestantes (29% das mulheres no período fértil) são anêmicas. Concluiu também que 43% da anemia nas crianças e 50% nas mulheres poderiam ser resolvidas com suplementação de ferro (WHO, 2015). A incidência de anemia ferropriva em mulheres não grávidas em idade fértil alcança cerca de 40% nos países em desenvolvimento e esses números aumentam ainda mais durante a gravidez, chegando a 59% (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013).

As principais causas de DF estão relacionadas às perdas por hemorragia (menstruação excessiva, doenças do trato gastrintestinal), má-absorção intestinal (gastrite, doença celíaca), aumento fisiológico da demanda (crescimento, gravidez e lactação), dieta pobre em ferro, além de outros motivos indeterminados (GROTTO, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; MELSE-BOONSTRA, MWANGI, 2016). Durante a gestação a demanda de ferro aumenta para suprir perdas basais, necessidades do feto, da placenta e do cordão umbilical, pelo aumento da massa eritrocitária e pelas perdas no momento do parto (HARVEY, et al, 2016). Há três períodos em que a DF causa maiores riscos para o indivíduo por aumento da demanda por esse íon: período perinatal, primeira infância e adolescência (GEORGIEFF, 2010). A pré-adolescência é outra fase crítica devido ao estirão puberal, quando ocorre rápido desenvolvimento e crescimento da criança (MELSE-BOONSTRA, MWANGI, 2016).

O estoque de ferro do RN é feito na gestação, principalmente no último trimestre, através de transporte ativo pela placenta. O trato gastrintestinal do RN não absorve eficientemente o ferro, portanto o estoque pré-natal é essencial para suprir as necessidades desse íon para o desenvolvimento pós-natal do cérebro. Do nascimento até os seis meses de vida os RN continuam a apresentar alta demanda desse nutriente e, apesar da imaturidade dos mecanismos de absorção de ferro, eles possuem estoques que garantem

o seu adequado crescimento. Todavia, após essa época, suas reservas diminuem, tornando-se insuficiente mesmo com o aleitamento materno (BLACK, 2012; RADLOWSKI, JOHNSON, 2013; FISBERG, LYRA, WEFFORT (Coord.), 2018). Assim, caso não seja feita uma adequada reposição, a primeira infância se torna uma fase susceptível à deficiência de ferro e anemia ferropriva (MELSE-BOONSTRA, MWANGI, 2016).

Antigamente acreditava-se que, independente da reserva de ferro das mães, o feto conseguia manter normalmente sua homeostasia. No entanto, mais recentemente, foi demonstrado que RN submetidos a uma situação de carência de ferro intraútero apresentaram prejuízos em longo prazo, atingindo escores de linguagem e desenvolvimento motor aos cinco anos inferiores aos das crianças nascidas com estoques de ferro normais (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013; GEORGIEFF, 2008).

Algumas doenças maternas e alterações durante o período gestacional também afetam as reservas de ferro do RN, como hipertensão, diabetes mellitus, restrição de crescimento fetal intraútero e uso de cigarro durante a gestação, contribuindo para que o período perinatal seja especialmente suscetível à deficiência nutricional desse elemento (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013; HARE, et al., 2013). Uma vez que a formação da reserva hepática de ferro no feto ocorre no último trimestre da gestação, esta pode estar diminuída nos nascidos pré-termo, aumentando o risco de DF (de SÁ, et al., 2015).

Crianças anêmicas são sensíveis a agravos no desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor em função dos comprometimentos de processos fisiológicos relacionados à produção de hemoglobina e consequente transporte de oxigênio ao cérebro, como neurotransmissão e mielinização (HARE, et al., 2013). Em estudo com crianças brasileiras de dois a seis anos de idade foi encontrado pior desenvolvimento da linguagem em relação aos aspectos comunicativos (recepção e emissão de informações) e cognitivos em crianças anêmicas comparadas a crianças sem anemia (SANTOS, et al., 2009).

A anemia ferropriva causa impactos no SNC já bem reconhecidos como a diminuição da velocidade da condução nervosa e alterações cognitivo-comportamentais (MUÑOZ, HUMERES, 2012). Embora os dados da literatura demonstrem a estreita relação entre o desenvolvimento do sistema auditivo e a homeostase do ferro, as alterações que a DF sem anemia, também chamada de deficiência latente de ferro (DLF), causa ainda não estão totalmente elucidadas (LEE, et al., 2012; CHOUDHURY, et al., 2015).

Em roedores com DF foram evidenciadas diminuição na síntese de lipídeos da bainha de mielina e de fosfolipídios, alteração da transcrição de proteínas básicas para a mielinização e alteração na população de OLG, que são responsáveis pela produção e manutenção da bainha de mielina; além de outros alvos celulares ainda não determinados (LOZOFF, et al., 2006; BADARACCO, SIRI, PASQUINI, 2010; LEE, et al., 2012). Outro estudo feito com ratos que apresentavam DF sem anemia mostrou alteração de latência no BERA (LEE, et al., 2012). Para testar a hipótese de que a diminuição de ferro do tecido do nervo auditivo era um pré-requisito para a alteração encontrada nos resultados do BERA, Lee et al. (2012) analisaram esse exame em ratos fêmeas deficientes em ferro com 40 dias de idade e mostraram uma diminuição significativa na velocidade de condução neuronal nesses animais. O exame ultraestrutural do nervo auditivo, porém, revelou apenas alterações pequenas e transitórias nas proteínas MBP e PLP da bainha de mielina do nervo auditivo, sem mudanças em qualquer outra proteína estrutural deste nervo, como MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*) e MOG (uma proteína associada com a interação entre axônios e células da glia), concluindo não haver alteração significativa da espessura da bainha de mielina em modelos experimentais com DF (LEE, et al., 2012). Apesar disso, foram observadas, nesse mesmo estudo, variações no diâmetro do axônio do nervo auditivo, naqueles mesmos pontos que o BERA evidenciou alterações de latência. O estudo sugere que alterações no BERA associadas com DF não resultam exclusivamente de um defeito de mielinização, e que os alvos celulares da DF vão além das células da glia (LEE, et al., 2012). Estudos fisiológicos mostraram que a DF perinatal resulta em deficiência das reações redox do metabolismo energético do hipocampo e do córtex frontal, alteração das concentrações do glutamato e dopamina e do padrão de mielinização neuronal (GEORGIEFF, 2007; AMIN, et al., 2010.).

Em pesquisa com seres humanos Tamura et al. (2002) descreveram menor habilidades motora e desenvolvimento de linguagem aos 5 anos de idade em recém-nascidos com nível sérico de ferritina no quartil inferior comparados com aqueles com nível de ferritina sérica do cordão acima deste valor (TAMURA, et al., 2002). Em outro estudo envolvendo bebês a termo de mães diabéticas, lactentes com um nível de ferritina baixa no soro de cordão tiveram uma menor memória de reconhecimento auditivo ao nascimento e escores de desenvolvimento psicomotor com idade de 1 ano, em comparação com bebês nascidos a com nível de ferritina sérica normal (SIDDAPPA, et al., 2004). Assim, sendo parte do SNC, o sistema auditivo em desenvolvimento é particularmente vulnerável a alterações nutricionais durante a vida fetal e pós-natal

precoce, especialmente devido ao acelerado processo de crescimento e desenvolvimento neuronal, mielinização e formação da rede sináptica (DOOM, GEORGIEFF, 2014). Como a mielinização da via nervosa auditiva ocorre no período perinatal, é considerada como um índice de mielinização cerebral (SEIDL, RUBEL, 2016).

Amim et al. (2013) realizaram um estudo sobre DF em RN, relacionando-a com a mielinização do nervo auditivo indiretamente pela a medida dos períodos de latência do BERA. Este estudo mostrou forte relação entre deficiência latente de ferro (DLF - ferritina entre 11 e 75 µg/L) intraútero e alterações na condutividade do nervo auditivo, com comprometimento do processo de mielinização do núcleo coclear até o lemnisco lateral (AMIN, ORLANDO, WANG, 2013). Os autores sugerem que uma proporção significativa de RN poderia estar em risco de neurodesenvolvimento anormal em consequência de uma condição simples de identificar e potencialmente tratável.

Estudo em animais também descreveu consequências funcionais significativas na resposta auditiva do tronco encefálico (BERA) como consequência da deficiência limítrofe de ferro. Para gerar vários níveis de deficiência de ferro, ratos Long-Evans fêmeas foram expostos a dietas contendo concentrações de ferro (Fe) suficientes, limítrofes ou deficientes ao longo da gestação e da vida da prole. A gravidade das alterações no BERA correlacionou-se com o nível de restrição de Fe em cada dieta (GREMINGER, MAYER-PRÖSCHEL, 2015).

Em conjunto, estes resultados mostram a estreita relação entre o desenvolvimento do sistema auditivo e a homeostase do ferro no feto e recém-nascido.

Função tireoidiana na gestação e a mielinização do sistema auditivo

Fisiologia dos hormônios tireoidianos

O iodo é um componente essencial dos hormônios tireoidianos (HT), que incluem o pró-hormônio tiroxina (T4) e o hormônio ativo triiodotironina (T3). O processo de formação dos HT se inicia com absorção do iodeto do capilar para a célula folicular da glândula por um sistema de transporte ativo. A síntese e secreção de tireoglobulina é o segundo passo e ocorre por outro processo independente dentro da célula folicular. Cada molécula completa de tireoglobulina contém cerca de 140 resíduos de tirosina, que servem como substrato para a síntese de hormônios tireoidianos. Em seguida acontece a oxidação do iodeto. O iodeto dentro da célula folicular se move em direção à superfície apical da membrana plasmática para entrar na luz folicular; este transporte é feito por um

transportador chamado “pendrina”. O iodeto é então imediatamente oxidado em iodo (AHAD, GANIE, 2010; KOUKKOU, ROUPAS, MARKOU, 2017). Todo esse processo é seguido pela organificação da tiroglobulina, em que ocorre a iodação dos seus resíduos de tirosina. Os produtos da iodinação são a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT) e o acoplamento subsequente de duas moléculas de DIT formam o T4 e o de uma molécula de MIT com uma de DIT formam o T3 (AHAD, GANIE, 2010). Essa reação é catalisada pela tireoperoxidase (TPO). Os hormônios da tireoide são armazenados nos folículos tireoidianos e podem atender às necessidades corporais por até 3 meses (AHAD, GANIE, 2010; PREZIOSO, GIANNINI, CHIARELLI, 2018). As concentrações de HT são reguladas pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), ou tireotropina, secretado pela hipófise, através do controle da sua síntese e secreção (AHAD, GANIE, 2010; MENON, SKEAFF, 2016).

Os HT estão envolvidos em uma ampla variedade de processos fisiológicos gerais como: síntese de proteínas e atividade enzimática; diferenciação celular, crescimento e desenvolvimento de diferentes tecidos e sua maturação; e produção de energia e respiração celular, determinando a taxa metabólica basal do organismo. Os HT exercem também influência direta em alguns órgãos, principalmente no cérebro em desenvolvimento, músculos, coração, hipófise e rins (AHAD, GANIE, 2010; MENON, SKEAFF, 2016).

A importância do hormônio tireoidiano no desenvolvimento do sistema nervoso

Os hormônios tireoidianos têm grande influência no desenvolvimento SNC durante a vida fetal e ao longo dos primeiros anos de vida (MENON, SKEAFF, 2016), sendo que desses hormônios dependem os processos de vascularização do SNC, mielinização, arborização dendrítica, formação de sinapses, migração neuronal, diferenciação celular e expressão gênica (NG, KELLEY, FORREST, 2013; PREZIOSO, GIANNINI, CHIARELLI, 2018). Assim, como esses processos geralmente apresentam um pico a partir do quinto mês de gestação e após o nascimento, dependendo do tipo de processo e sua localização no cérebro, níveis adequados de HT nessa fase são essenciais (PUIG-DOMINGO, VILA, 2013).

As ações dos HT no SNC são principalmente devido à interação do hormônio ativo T3 com receptores nucleares e regulação da expressão gênica (SALAZAR, et al., 2018). O T3 ativo no cérebro deriva em parte da corrente sanguínea, e em parte é formado localmente por 5'-deiodinação de T4. A entrada de HT no cérebro é facilitada por

transportadores transmembranares específicos, nos humanos, principalmente o transportador de monocarboxilato 8 (Mct8) (BERNAL, 2015).

Deficiência de HT durante o desenvolvimento fetal e pós-natal pode causar retardo da maturação do cérebro, déficits intelectuais e, em alguns casos, comprometimento neurológico (BERNAL, 2015; SALAZAR, et al., 2018). Um grande número de genes está sob regulação direta e indireta pelo HT. Em células neurais o T3 pode controlar cerca de 5% de todos os genes expressos, e até um terço deles pode ser regulado diretamente no nível da transcrição (BERNAL, 2015).

Esforços vêm sendo feitos para desvendar com mais detalhes a atuação dos HT no neurodesenvolvimento a fim de se buscar meios de intervir nos processos patológicos que envolvem esses hormônios. Salazar et al., em 2018 publicaram uma revisão sistemática apresentando o que foi estudado e demonstrado até os dias de hoje sobre o hipotireoidismo e as consequências para o SNC. Essa revisão traz estudos com humanos ou animais mostrando que os HT interagem com genes responsáveis pela migração neuronal (*Reln*), inativação do HT (*Dio3*), enzimas produtoras de ácido retinóico sistêmico (*Aldh1a1*), mediação da ação dos glicocorticoides na função e estrutura neuronal do SNC (*Klf9*), entre outros. Além disso, os HT participam da modulação dos genes envolvidos migração neuronal (*laminin*), na plasticidade da sinapse (*Arc* e *Nrgn*), mudança estrutural da sinapse (*Bdnf*) (SALAZAR, et al., 2018).

Outra forma de avaliar a função do HT no SNC é através da observação de desfechos na presença de doenças quando sua ação está prejudicada de alguma maneira. Por exemplo as síndromes da resistência aos HT causam uma alteração na função cerebral e as mutações no transportador de Mct8 causam um retardamento grave do desenvolvimento e comprometimento neurológico, provavelmente devido ao transporte deficiente de T4 e T3 para o cérebro (BERNAL, 2015).

Durante o primeiro trimestre da gestação o feto não produz seu próprio HT, sendo este fornecido pelo aporte materno, através da placenta. Nessa fase a demanda da produção hormonal para a tireoide da mãe aumenta em 1,5 vez e, portanto, sua glândula deve ser capaz de aumentar a produção de HT (HANNOUSH, WEISS, 2017.). O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide fetal começa a funcionar por volta da 14-20ª semana de gestação e está maduro no RN a termo (MENON, SKEAFF, 2016). Em RN incapazes de produzir HT após o nascimento, foi comprovada a presença de T4 em sangue do cordão umbilical. Além disso, esses RN possuíam maior taxa de conversão de T4 em T3 no tecido cerebral (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID

ASSOCIATION; LAWSON KILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY, 2006) mostrando que esses RN com hipotireoidismo congênito (HC) parecem estar, pelo menos parcialmente, protegidos durante a gestação, desde que suas mães sejam capazes de fornecer HT suficiente para ambos. Recentemente, porém, foi estabelecida uma relação entre função tireoidiana insuficiente durante a gravidez com menor quociente de inteligência (QI) e presença de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) (SALAZAR, et al., 2018).

O hipotireoidismo e a mielinização do sistema auditivo

Richter et al. (2011) demonstraram que a ação dos HT é fundamental para o desenvolvimento morfológico e funcional da cóclea e animais submetidos a hipotireoidismo experimental durante seu desenvolvimento embrionário apresentaram perda auditiva condutiva e neurosensorial (SUNDARESAN, et al., 2016).

Dentre os eventos que ocorrem durante o desenvolvimento funcional da orelha interna, a maturação deste sistema envolve a perda de sinapses formadas num primeiro momento, assim como a manutenção e fortalecimentos das sinapses definitivas. Os HT mostraram estar envolvidos neste processo ao se avaliar que camundongos submetidos à falta desses hormônios durante período crítico do desenvolvimento coclear (perinatal) apresentavam alterações na perda e manutenção a longo prazo das sinapses. Nesse mesmo estudo foi reestabelecida a rede sináptica normal quando os camundongos hipotireoideos foram suplementados com HT no terceiro ao oitavo dia pós-natal, e não em outros períodos testados. Foi sugerido, então, que esta seria a janela crítica para se corrigir o nível de HT deficiente, sem perdas no desenvolvimento coclear para camundongos (SUNDARESAN, et al., 2016). Pode-se hipotetizar que também exista uma janela crítica nos seres humanos para que se inicie o tratamento da deficiência de HT, na qual seja possível reverter danos neuronais total ou parcialmente, reduzindo seu impacto ao neurodesenvolvimento do feto.

A deleção dos receptores de hormônios tireoidianos também determinou distúrbios na maturação da cóclea e prejuízo da função das células ciliadas (RUSCH, et al., 2001) e camundongos com deficiência congênita de peroxidase apresentaram deficiência auditiva significativa medida pelo BERA (JOHNSON, et al., 2014). Em estudos clínicos foram descritos diferentes graus de perda auditiva em indivíduos hipotireoideos e a síndrome de Pendred (que apresenta hipotireoidismo e surdez) pode ser considerada uma das síndromes genéticas que ilustra a associação entre o sistema auditivo

e o metabolismo dos hormônios tireoidianos (COAKLEY, KEIR, CONNELLY, 1992), assim como a síndrome de Refetoff, em que os indivíduos apresentam resistência aos HT (BRUCKER-DAVIS, SKARULIS, PIKUS, 1996).

Quanto à frequência de associação entre hipotireoidismo congênito e deficiência auditiva, Debruyne et al. (1983) relataram que 20% das crianças com HC tinham algum grau de surdez e Rovet et al. (1996) demonstraram prejuízo auditivo persistente leve em 20% das crianças com HC, muito acima da prevalência da população geral (DEBRUYNE, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, BASTIJNS, 1983; ROVET, et al., 1996). A presença de alterações auditivas significativas em indivíduos com hipotireoidismo congênito evidencia a influência dos HT na embriologia do sistema auditivo e o período crítico de maturação do sistema auditivo dependente dos HT parece situar-se no primeiro e segundo trimestres da gestação (MELSE-BOONSTRA, MACKENZIE, 2013; BRUNO, et al., 2015).

Em estudo com o objetivo de identificar manifestações fonoaudiológicas apresentadas por crianças com HC e investigar a associação de tais manifestações com a época do diagnóstico e o início do tratamento, foram encontradas alterações como atraso para início da linguagem oral, trocas na fala, fala ininteligível e alteração auditiva. Além disso, houve relação entre a presença da queixa com a época do diagnóstico e do início do tratamento do HC (FERREIRA, et al., 2011). Oliveira et al. (2013) em revisão sistemática encontraram evidências de alterações no BERA em lactentes e crianças com HC (de 6 meses a 12 anos) (OLIVEIRA, et al., 2013).

Anjana et al. (2006) mostraram que indivíduos adultos hipotireoideos apresentavam diminuição da condução periférica das vias auditivas e que o tratamento adequado do hipotireoidismo corrigia a alteração, através de maior recrutamento do pool neuronal das vias auditivas (ANJANA, et al., 2006). Estudos mais recentes sugerem inclusive comprometimento da função auditiva em indivíduos com hipotireoidismo subclínico (SHARMA, et al., 2015), levando à hipótese de que mesmo alterações discretas na função tireoidiana possam levar a alterações do sistema auditivo, principalmente se presentes nos períodos intrauterino e neonatal.

Atualmente o hipotireoidismo afeta 2,5% das gestantes e a incidência do HC é de um a cada 3500 a 4000 RN. (SALAZAR, et al., 2018). O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) brasileiro foi implantado em 2001, em substituição ao “Programa de Diagnóstico Precoce de Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito” de 1992. Dentre seus objetivos estão os de realizar o diagnóstico precoce de alterações na função

tireoidiana e permitir o seu tratamento adequado, tendo como meta uma cobertura nacional de 100% dos nascidos vivos, de forma a prevenir os prejuízos determinados pelo HC (BRASIL, Ministério da Saúde, 2012). Porém, mesmo com a implantação efetiva de programas de triagem neonatal em diferentes países, ainda são descritos prejuízos em diversas esferas do desenvolvimento neurocognitivo de crianças portadoras de HC, mesmo naquelas adequadamente diagnosticadas e tratadas (LICHTENBERGER-GESLIN, et al., 2013; LÉGER, et al., 2015; NÚÑEZ, et al., 2017).

A utilização do valor de TSH para detecção do hipotireoidismo apresenta alta sensibilidade e especificidade (SILVESTRIN, LEONE, LEONE, 2017). A maioria dos países, incluindo o Brasil, realizam como triagem a dosagem do TSH em amostra de sangue em papel filtro. Caso o nível encontrado seja maior do que o corte estabelecido, o RN é reconvocato para a dosagem sérica de TSH, a fim de se estabelecer o diagnóstico de HC (BRASIL, Ministério da Saúde, 2015). Porém, o valor de corte utilizado pelos programas de triagem neonatal em diferentes países, e até dentro do Brasil, tem sido variável, o que implica numa não uniformidade na taxa de reteste e nas estatísticas de prevalência da doença. O Ministério de Saúde recomenda, desde 2015, que um valor de TSH acima de $15\mu\text{UI/L}$ por ensaio imunométrico seja o valor de corte para reconvocação do RN (BRASIL, Ministério da Saúde, 2015).

Esse valor é superior àquele adotado por programas de triagem neonatais de outros países e até por alguns estados brasileiros (SILVESTRIN, LEONE, LEONE, 2017). Kilberg et al., em 2018, sugeriram que os programas de triagem neonatal americanos estejam perdendo RN que apresentam elevações discretas e persistentes do TSH devido à falta de padronização adequada dos valores de corte (KILBERG, et al., 2018). Christensen-Adad et al. (2017) mostraram que 9% das crianças brasileiras com valores de TSH entre $5-10\mu\text{UI/mL}$ (cut-off de $10\mu\text{UI/mL}$) e que não normalizaram esses valores com o passar do tempo, tinham HC que não teria sido diagnosticado pelo valor de corte atualmente preconizado (CHRISTENSEN-ADAD, et al., 2017).

Embora a literatura científica reconheça que há necessidade de se estabelecer o nível ótimo de TSH no exame de triagem neonatal para potencializar os benefícios do tratamento (SILVESTRIN, LEONE, LEONE, 2017), não há um consenso sobre a necessidade de se reduzir o valor de corte de TSH atualmente proposto no teste de triagem neonatal (LAIN, et al., 2017).

Consumo de álcool e cigarro durante a gravidez

Álcool e cigarro na gestação

O consumo de álcool e cigarro é prevalente na população de gestantes e estudos encontraram uma taxa de 23% de gestantes fumantes, tendo a maioria feito uso do cigarro durante toda a gravidez (ZHANG, et al., 2011). Além disso, estudo realizado em base populacional do sul do Brasil mostrou que quase um terço das mulheres estão expostas de forma passiva ao cigarro (ZHANG, et al., 2011).

Apesar manifestarem desejo de parar de fumar, as gestantes não conseguem cessar esse hábito mesmo sabendo dos riscos que ele traz (POSSATO, PARADA, TONETE, 2007). Cerca de 31% das gestantes que fumam fazem uso concomitante de álcool (FREIRE, et al., 2005).

Quanto ao uso de álcool, um estudo brasileiro com 493 gestantes, usando o questionário AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), encontrou prevalência de 23% de uso de bebidas alcoólicas (SOUZA, SANTOS, OLIVEIRA, 2012). Outro trabalho, utilizando os questionários CAGE (Annoyed, Guilty e Eye-opener) e T-ACE (Tolerance, Annoyed, Cut-down and Eye-opener), encontrou prevalência de 40,6% de uso de álcool, sendo este mantido até o final da gestação por 10% dessas mulheres (MORAES, REICHENHEIM, 2007).

Os efeitos no feto em decorrência do uso de álcool durante a gestação se constituem numa condição irreversível conhecida com SAF (síndrome alcoólica fetal), caracterizada por anomalias craniofaciais típicas (fissuras palpebrais curtas, epicanto, fâcies plana, lábio superior fino, micrognatia entre outras), deficiência de crescimento, disfunção do sistema nervoso central, além de outras malformações (JONES, et al., 1973). Mesmo as crianças que não apresentam SAF podem apresentar dificuldades comportamentais e emocionais que interferem em seu convívio social (FREIRE, PADILHA, SAUNDERS, 2009). O termo "Transtorno do espectro do álcool fetal" (FASD – Fetal alcohol spectrum disorders) abrange essas alterações neurocomportamentais causadas pela exposição intraútero ao álcool que não se caracterizam como SAF (MEMO, et al., 2013).

Os efeitos do álcool sobre o SNC em seres humanos parecem ser mais graves nas primeiras cinco semanas, entretanto existem em menor intensidade durante todo o período gestacional e podem resultar em microcefalia (LEBEL, ROUSSOTTE, SOWELL, 2011). Além disso, em estudo sobre a relação entre os resultados do questionário T-ACE com

parâmetros antropométricos de neonatos, os RN de mães pertencentes ao grupo “T-ACE positivo” tiveram valores inferiores de peso, comprimento e perímetro cefálico quando comparados aos RN de mães com “T-ACE negativo” (FREIRE, et al., 2005).

Algumas consequências para o feto também já estão esclarecidas. Fumar durante a gestação leva à vasoconstrição das artérias da placenta, fazendo com que o volume de sangue que chega ao feto esteja reduzido e, conseqüentemente ocorra diminuição do aporte de oxigênio (hipóxia fetal) e também menor fornecimento de nutrientes. Dessa forma há retardo no ganho de peso, aumentando o risco de morbidade e mortalidade perinatal (DURANTE, et al., 2011). Esse retardo do crescimento fetal também ocorre porque o monóxido de carbono (CO) forma com a hemoglobina a carboxihemoglobina (COHb), presente em uma concentração de 5 a 10% nos fumantes. Essa alta concentração de COHb provoca hipóxia tecidual, estimulando a eritropoese e causando elevação do hematócrito da mãe e do feto. Isso determina hiperviscosidade sanguínea, aumento do risco de infarto cerebral e mau desempenho da placenta. A COHb prejudica a oxigenação dos tecidos e a hipóxia crônica pode ser um dos fatores que leva ao retardo do crescimento fetal (LEOPERCIO, GIGLIOTTI, 2004).

A nicotina pode causar danos diretos ao feto, interagindo com os receptores colinérgicos em uma fase imatura do desenvolvimento cerebral, prejudicando a neurogênese e a sinaptogênese (LEOPERCIO, GIGLIOTTI, 2004). Ela ativa e dessensibiliza os receptores de acetilcolina e seus efeitos dependem do tempo de exposição e da vulnerabilidade do SNC em cada fase do desenvolvimento (DWYER, MCQUOWN, LESLIE, 2009). Existem evidências de que a maturação do cérebro é regulada pela acetilcolina e seus receptores. Assim, a nicotina poderia interferir no desenvolvimento das estruturas reguladas por processos colinérgicos, influenciando negativamente a maturação cerebral (DWYER, MCQUOWN, LESLIE, 2009). Problemas de cognição e de desenvolvimento psicomotor em jovens têm sido relacionados à exposição pré e perinatal à nicotina, secundários à neurotoxicidade dessa substância (LEOPERCIO, GIGLIOTTI, 2004).

Mesmo com todas essas complicações já conhecidas sobre o uso do cigarro durante a gestação, 80% das mulheres fumantes continuam com esse hábito durante a esse período (Freire et al., 2009), resultando em 20% de fetos com baixo peso, 8% de partos prematuro e colocando o tabagismo como responsável por 5% de todas as mortes perinatais (LEOPERCIO, GIGLIOTTI, 2004).

Rastreo do consumo de álcool e cigarro durante a gravidez

O impacto causado pelo uso de bebidas alcoólicas por gestantes fez com que fosse necessária a criação de um método eficaz para rastrear o uso de álcool nessa população. Sokol et al., em 1989, criou o T-ACE (Tolerance, Annoyed, Cut down e Eye-opener), um questionário breve e semelhante ao CAGE (Cut down, Annoyed, Guilt e Eye-opener) que é utilizado para rastreo do álcool na população geral. O T-ACE foi padronizado para utilização na rotina e prática dos serviços de obstetrícia e sua aplicação é rápida (1 a 2 minutos) (SOKOL, MARTIER, AGER, 1989). A literatura aponta que a especificidade (89%) e a sensibilidade (69%) desse teste são mais altas que a do CAGE e do MAST (Michigan Alcohol Screening Test) para a população de gestantes (FABRI, FURTADO, LAPREGA, 2007).

O T-ACE avalia: a tolerância aos efeitos do álcool (Tolerance – T); a presença de críticas por pessoas próximas sobre o modo de beber da gestante (Annoyed – A); a percepção da necessidade de redução do consumo de álcool (Cut Down – C); e a compulsão para beber (Eye-opener – E). Para a primeira questão a pontuação varia de zero a dois pontos e para as demais, de zero a um ponto. A versão em português do T-ACE já foi traduzida e validada (FABRI, FURTADO, LAPREGA, 2007).

O *Fagerström Tolerance Questionnaire* foi criado em 1978 e foi aperfeiçoado para o *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND). No questionário existem 6 perguntas e a pontuação ao final de sua aplicação classifica a dependência à nicotina em cinco níveis: muito baixa (0 a 2 pontos), baixa (3 a 4 pontos), moderada (5 pontos), alta (6 a 7 pontos) e muito alta (8 a 10 pontos). A literatura demonstra que o FTND é confiável, com níveis de sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 75% e 80% (MENESES-GAYA, et al., 2009).

Uso de álcool e cigarro e perda auditiva

Baseado na formação embrionária das vias auditivas existem evidências de que a exposição intraútero ao álcool pode ocasionar alterações no desenvolvimento do sistema auditivo. Cone-Weson (2005) mostrou que 18 a 20% dos ratos expostos ao álcool durante a gestação apresentavam perda auditiva. Além disso foram observados danos nas células ciliadas externas e morte de células no placode ótico de embriões de ratos expostos ao álcool (CONE-WESON, 2005).

Outro trabalho, realizado em 2001 por Du e Hamre, avaliou a morfologia da orelha interna de embriões de ratos expostos ao álcool intraútero. Os embriões apresentaram

aumento da morte celular no nervo vestibulococlear quando expostos ao álcool, observando relação positiva com a dose injetada (DU, HAMRE, 2001). Um estudo recente analisou o resultado do BERA de animais expostos ao álcool intraútero. No grupo exposto foram observadas alterações no resultado do BERA e as anormalidades encontradas foram: limiares elevados, alterações nos períodos de latência e redução da amplitude, sinais sugestivos de perda auditiva neurossensorial (CHURCH, et al., 2012).

Vos et al. (2015), por outro lado, em revisão da literatura dos últimos 15 anos sobre os fatores de risco relacionados com perda auditiva, encontraram que, embora o consumo materno de álcool “*per se*” não seja considerado um fator de risco isolado para perda auditiva, a prevalência de perda neurossensorial e auditiva é maior em crianças que são diagnosticadas com síndrome alcoólica fetal (VOS, et al., 2015).

No caso do cigarro, ao relacionar seu uso durante a gestação com resultados do EOAE, constatou-se alterações em recém-nascidos expostos ao cigarro intraútero, independente do grau de exposição (DURANTE, et al., 2011). Esse achado sugere que o uso de cigarro, independentemente da quantidade consumida, tem efeito negativo sobre o resultado do EOAE. Como esse exame avalia o funcionamento coclear, através da análise das células ciliadas, conclui-se que o cigarro afeta a função coclear (DURANTE, et al., 2011).

A nicotina pode induzir vasoespasmos e aterosclerose, além de estreitamento e oclusão do lúmen dos vasos e, dessa forma, é capaz de reduzir o suprimento de sangue para a cóclea. Além disso, o incremento da concentração de monóxido de carbono no sangue aumenta a viscosidade sanguínea e todos esses fatores somados podem levar à redução do suprimento de oxigênio para a cóclea resultando em hipóxia e anóxia. Como essa estrutura é extremamente vulnerável à falta de oxigênio isso poderia explicar as alterações encontradas no EOAE (DURANTE, et al., 2011). Outro estudo, utilizando metodologia semelhante à do trabalho anterior encontrou resultados muito próximos (KORRES, et al., 2007).

Katbamna et al. (2013), apesar de uma amostra pequena de 14 neonatos, encontraram que o cigarro usado durante a gestação causa alterações na função pós-natal da cóclea, determinando significativa diminuição das amplitudes e do tempo de transmissão das ondas no exame do BERA (KATBAMNA, et al., 2013). Kable et al. (2009), também analisando os resultados do BERA, em um total de 172 bebês, encontraram relação entre a redução da latência e a maior quantidade de cigarro que as mães usavam durante a gestação. Esse resultado sugere mais uma vez que existe uma

relação entre o uso de cigarro e a desregulação do aparelho e vias auditivas, onde essa maior velocidade de condução causaria perturbações na codificação sensorial da informação auditiva (KABLE, et al., 2009). As vias de transmissão do sistema auditivo são mediadas por receptores de acetilcolina que também respondem à nicotina e esses receptores são alterados pela exposição crônica à essa substância durante o período embrionário (KABLE, et al., 2009). Peck et al. (2010), em uma amostra de 40 recém-nascidos, encontraram essas mesmas alterações (PECK, et al., 2010).

Também é discutida a hipótese de que a nicotina afetaria o desenvolvimento normal do lobo temporal. Testes em ratos mostraram que os animais expostos à nicotina intraútero tiveram piores resultados nos testes de acuidade auditiva, entretanto sem alterações quando testados pelo BERA, indicando que pode haver uma alteração no processamento temporal dos sinais emitidos pela cóclea. Como o processamento temporal da audição é essencial para desenvolver habilidades de escrita e fala, esse déficit pode ser o responsável pelas dificuldades de linguagem encontrada em crianças de mãe que fumaram durante a gestação (SUN, et al., 2008). Exposição crônica à nicotina também tem sido apontada como um mecanismo que afeta o desenvolvimento auditivo através da alteração funcional da área auditiva do córtex, pois importantes eventos do desenvolvimento dessa região acontecem durante o período pós-natal em ratos, que é equivalente ao terceiro trimestre gestacional em humanos. Liang et al. (2006) demonstraram que animais recém-nascidos expostos à nicotina apresentavam déficits auditivos e cognitivos, sugerindo um mecanismo de diminuição da função cortical dos receptores nicotínicos (LIANG, et al., 2006).

Em humanos observa-se que RN de mães fumantes são menos responsivos à voz materna quando comparados com o grupo controle. Aos seis meses essas crianças apresentam decréscimo da resposta de orientação a estímulos sonoros e aos sete anos ainda é possível encontrar déficits na performance auditiva (KABLE, et al., 2009). Um estudo retrospectivo realizado por Weitzman et al. (2013), analisando a perda auditiva em adolescentes entre 12 e 15 anos, numa amostra de 964 indivíduos, constataram relação entre a perda auditiva nessa idade e a exposição pré-natal ao cigarro (WEITZMAN, et al., 2013). Isso demonstra que as alterações que ocorrem ainda no período embrionário irão persistir e influenciar o desenvolvimento dessas crianças durante a infância e a adolescência.

Justificativa

O fato da anemia ferropriva ser causa de danos irreversíveis ao SNC já está bem estabelecido (HARE, et al., 2013; MUÑOZ, HUMERES, 2012). O problema assume tal magnitude que a OMS incentiva a criação de políticas públicas que busquem prevenir essa doença nos primeiros anos de vida, como: a reposição de ferro em lactentes, a promoção do clampeamento tardio do cordão umbilical e a suplementação de ferro durante a gestação, entre outras. Porém, apesar dos esforços realizados, a anemia ferropriva ainda é um importante e prevalente problema de saúde pública no Brasil e no mundo (PRADO, DEWEY, 2014; WHO, 2015; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os períodos gestacional e perinatal são mais susceptíveis à DF. Como o SNC tem um pico de crescimento, mielinização e desenvolvimento do final da gestação até aproximadamente dois anos de idade a DF nessa fase tem um considerável impacto (BADARACCO, SIRI, PASQUINI, 2010; PRADO, DEWEY, 2014), mesmo em seu estágio latente (DFL). Dependendo da fase da vida em que a carência do mineral ocorre, ou quanto mais precocemente a deficiência nutricional é corrigida, maiores são as oportunidades de reverter seus efeitos adversos (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013).

Dados recentes do Ministério da Saúde apontam que a suplementação de ferro às gestantes durante o pré-natal está muito aquém das metas do governo federal (Relatório do Programa Nacional de Suplementação de Ferro - MS) e, em documento recentemente divulgado, a Sociedade Brasileira de Pediatria preconiza a introdução da suplementação de ferro em lactentes num período ainda mais precoce do que orientado na última edição do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) e aponta uma adesão à suplementação ainda muito baixa (35% a 55%) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; FISBERG, LYRA, WEFORT (Coord.), 2018).

Quantificar e qualificar os danos causados pela anemia e DF no período neonatal, ainda que latente, pode estimular o aperfeiçoamento de estratégias populacionais para a redução da prevalência dessas patologias em nível regional e nacional, assim como avaliar a eficácia das terapêuticas propostas.

O desenvolvimento do aparelho auditivo e sua função também dependem da ação dos HT (NG, KELLEY, FORREST, 2013). O período crítico de maturação do sistema auditivo dependente destes hormônios parece situar-se no primeiro e segundo trimestres da gestação. A presença de alterações auditivas significativas em indivíduos com HC

evidencia a influência dos HT na embriologia desse sistema (MELSE-BOONSTRA, MACKENZIE, 2013; BRUNO, et al., 2015). Portanto, é necessário estabelecer o nível ótimo de TSH no exame de triagem neonatal para realização do diagnóstico de HC, de forma a potencializar os benefícios de seu tratamento (SILVESTRIN, LEONE, LEONE, 2017). Apesar de atualmente ser possível evitar danos neurológicos graves, ainda são descritos prejuízos em diversas esferas do desenvolvimento neurocognitivo de crianças portadoras de HC, mesmo naquelas adequadamente diagnosticadas e tratadas (LICHTENBERGER-GESLIN, et al, 2013; LÉGER, et al., 2015; NÚÑEZ, et al., 2017).

Estudos têm utilizado o BERA como método de avaliação do acometimento do SNC e do sistema auditivo no HC, e foram encontradas alterações nesse exame em lactentes, adolescentes e até mesmo adultos portadores desta doença (ANJANA, et al., 2006; OLIVEIRA, et al., 2013; FREZZATO, et al., 2017). Dados recentes sugerem também comprometimento da função auditiva em indivíduos com hipotireoidismo subclínico (SHARMA, et al., 2015), levando à hipótese de que mesmo alterações discretas na função tireoidiana possam levar a alterações do sistema auditivo. Os dados sobre esse tipo de abordagem na população de RN, porém, não existem.

Ainda em 2017 existe uma discussão sobre o valor de corte mais adequado para a detecção do HC e o TSH de 15 μ IU/mL adotado pelo programa de triagem neonatal tem sido questionado (SILVESTRIN, LEONE, LEONE, 2017).

Avaliar a velocidade de condução neural, ou seja, o grau de mielinização (CHALAK, et al., 2013), do sistema auditivo através do BERA em RN e correlacionar com os níveis de TSH neonatal, pode contribuir para discussão sobre valor de corte ideal desse hormônio para triagem do HC, fornecendo dados objetivos sobre o acometimento precoce do SNC e sistema auditivo em paciente com triagem hoje considerada negativa.

Esse estudo, portanto, se justifica pela necessidade de uma melhor compreensão dos fatores que influenciam o desenvolvimento do sistema auditivo (e indiretamente a mielinização do SNC), como o efeito de alterações discretas na homeostase do ferro e nos valores de TSH. Considerando os possíveis impactos, a longo prazo, do consumo de álcool e cigarro na gestação sobre os RN, esse estudo colabora ainda com dados epidemiológicos locais sobre esse problema.

Objetivos

Objetivo geral

O presente estudo pretende avaliar a mielinização do sistema auditivo de recém-nascidos, através da análise do BERA, e os fatores que a influenciam, principalmente a deficiência latente de ferro e o TSH do exame do pezinho.

Objetivos específicos

1. Avaliar a reserva de ferro dos RN nascidos na Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos;
2. Correlacionar os valores de ferritina e a mielinização do nervo auditivo através do BERA;
3. Fazer um levantamento sobre os valores do TSH do “teste do pezinho” nos RN nascidos na Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos;
4. Correlacionar os resultados do BERA com os valores de TSH do exame de triagem neonatal;
5. Avaliar a frequência de consumo de álcool e cigarro durante a gravidez, através da versão brasileira dos questionários T-ACE e Fagerström e sua influência nos resultados do BERA.

Metodologia

Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo CEP institucional, (Parecer 152.458-2; CAAE: 35584114.2.0000.5504, com adendo aprovado referente à aplicação dos questionários TACE e Fagerström e verificação dos resultados do TSH neonatal). Foram incluídos no projeto apenas os recém-nascidos cujos pais (ou representantes legais) foram informados sobre a natureza e objetivo do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Delineamento do estudo

A presente pesquisa transversal e quantitativa foi desenvolvida na Maternidade da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos sobre amostra de conveniência. Foram considerados elegíveis para o estudo RN de ambos os sexos com mais de 35 semanas de idade gestacional, nascidos na Santa Casa de Misericórdia de São Carlos no período de agosto de 2016 a janeiro de 2018. Trata-se da única maternidade da cidade, que é referência para atendimentos de gestantes e RN de alto risco da região e que atende pacientes do SUS e da saúde suplementar.

A cidade de São Carlos possui bons indicadores sociais (IBGE, 2018) e está localizada no centro-leste geográfico do Estado de São Paulo, no Sudeste do Brasil. Apresentou no último Censo (2010) 221.950 habitantes e IDH de 0,805 (IBGE, 2018).

As mães que aceitarem participar do estudo e assinaram o TCLE responderam um formulário de registro com dados sociodemográficos e perinatais referentes à mãe e ao RN. Os dados objetivos como: peso, comprimento e Apgar foram obtidos através dos registros em prontuário do RN. A idade gestacional de nascimento foi calculada a partir do ultrassom de primeiro trimestre gestacional da gestante. O formulário de registro se encontra detalhado em anexo (**Anexo 1**).

Juntamente com o preenchimento do formulário de registro dos RN foram aplicados às mães os questionários T-ACE e o Fagerström (**Anexo 1**). Além desses, também foi aplicado um questionário elaborado para essa pesquisa a fim de rastrear o uso de cigarro pré e durante os três trimestres de gestação (**Anexo 4**), baseado em outros trabalhos com metodologias semelhantes (DURANTE, A. S. et al, 2011; KORRES, S. et al., 2007). Este permite investigar também a exposição passiva da mãe à fumaça do

cigarro definida como a presença de um familiar ou morador da casa que fume no mesmo cômodo que a gestante, já que a exposição passiva ao cigarro durante a gestação também tem sido apontada como um fator de risco para o feto (ROGERS, 2009; ZHANG, et al., 2011).

A coleta de sangue do cordão umbilical para determinação dos níveis de ferritina e do hematócrito ocorreu logo após o nascimento. Foram coletados 5ml de sangue do cordão umbilical após a dequitação placentária e antes da coagulação sanguínea, utilizando-se seringa descartável de 5ml. As amostras foram então colocadas em tubos apropriados e mantidas em local reservado até a dosagem da ferritina e do hematócrito.

Os valores de TSH foram recuperados do “teste do pezinho” no setor municipal de vigilância epidemiológica (VIGEP) ou na APAE-SP, após apresentação de autorização específica do CEP e do responsável pelo RN (assinatura do TCLE). Os dados de TSH dos RN originariamente de fora do município que nasceram na Maternidade de São Carlos foram levantados com as mães ou com a APAE-SP, que é responsável pela dosagem do TSH neonatal na região.

As avaliações audiológicas foram realizadas por um profissional habilitado de clínica fonoaudiológica especializada, que não foi informado previamente dos resultados dos valores de ferritina ou TSH, em ambiente adequado.

Dosagens laboratoriais

O hematócrito foi mensurado, após centrifugação em tubo apropriado, sob condições padronizadas, através do método de Wintrobe et al. (1987). A dosagem de ferritina foi realizada através de um ensaio enzimático imunométrico quimioluminescente de fase sólida (IMMULITE/IMMULITE 1000 FERRITIN - Siemens Healthcare Diagnostics UK). As coletas aconteceram entre as 4 e 17 horas do horário de Brasília, para que fossem processados no laboratório contratado pela pesquisa (certificado pela norma ISO 9001:2015) em até 4 horas após sua coleta, em horário comercial. Os valores do TSH foram mensurados por ensaio imunométrico conforme as orientações do PNTN (BRASIL, Ministério da Saúde, 2015).

Exames audiológicos

Os RN que tiverem o sangue do cordão umbilical coletado foram convidados a

passar por avaliação audiológica. Todos os RN realizaram o EOAE ainda durante a internação hospitalar (menos de 48 horas de vida). O EOAE foi realizado em modo triagem “passa ou falha” e todos que obtiveram o resultado “passa” foram convidados para a realização do BERA, em modo diagnóstico nos primeiros 28 dias de vida (período neonatal).

O equipamento para realização do BERA foi o Equipamento BIO-LOGIC NAVIGATOR PRO® (Estímulo: tipo “click”; Transdutor: fones de inserção; Polaridade: alternada). O exame foi feito com o RN dormindo, não sendo necessária sedação. O BERA foi medido usando um estímulo sonoro de 80 dBNA, numa taxa de 27,7 clicks/segundo (PADRONIZAÇÃO DE HOOD – 1998) (HOOD, 1998). O BERA foi realizado em triplicata e o resultado do para cada orelha foi obtido pela média entre esses valores. Foi analisado através da latência e intervalos interpicos das ondas I, III e V, considerando o valor da melhor orelha em cada indivíduo.

Amostra

Critérios de inclusão: RN de ambos os sexos com mais de 35 semanas de idade gestacional nascidos na Santa Casa de Misericórdia de São Carlos no período do estudo.

No período da pesquisa, de agosto de 2016 a janeiro de 2018, 926 famílias de RN foram convidadas a participar do estudo. Dentre eles, 474 (51,2%) foram de RN cujas mães eram usuárias do SUS e 452 (48,8%) do sistema de saúde suplementar. Seiscentas e nove (609) (65,8%) puérperas aceitaram participar e completaram a etapa de preenchimento do formulário de registro e coleta das amostras de sangue do cordão umbilical dos RN para a dosagem do hematócrito e da ferritina. Trezentos e dezessete (34,2%) não tiveram interesse em participar da pesquisa.

Dos 609 RN participantes que tiveram o sangue do cordão umbilical coletado e hematócrito e ferritina dosados, 291 tiveram o valor do TSH do “teste do pezinho” recuperado e 165 (27,1% dos 609) realizaram o BERA. Todos os RN que realizaram o BERA obtiveram a informação o TSH.

Para cada uma das variáveis estudada foram considerados critérios de inclusão e exclusão específicos, o que caracteriza o “n” final de cada etapa (descritos separadamente em seus respectivos tópicos). A **Figura 1** demonstra a distribuição dos RN em cada uma das etapas.

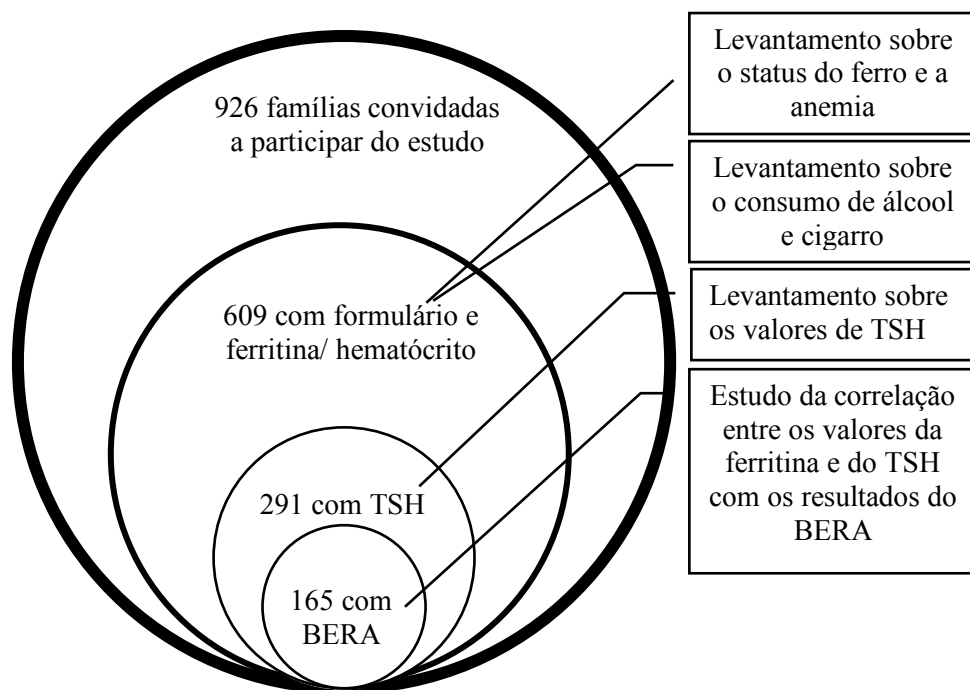


Figura 1 – Distribuição dos RN em relação aos dados obtidos.

Diante dos dados obtidos, para cada uma das análises, foi realizada uma divisão em grupos segundo os critérios específicos, descritos a seguir.

A classificação usada para o status do ferro considerou como anemia congênita um hematócrito menor que 42% e para o status do ferro:

- Ferritina maior que 75 ng/ml = normal;
- Ferritina entre 11ng/ml e 75 ng/ml = DLF;
- Ferritina menor que 11ng/ml = DF.

Com relação ao TSH, foi considerado normal pelo PNTN um nível de TSH menor que 15 μ UI/L, pois esse é o limite considerado para reconvocação dos RN na cidade de São Carlos.

Quanto ao uso de álcool e cigarro durante a gestação, as puérperas foram classificadas em: T-ACE positivo quando pontuação foi maior ou igual a 2 e T-ACE negativo quando menor do que esse valor. O grau de dependência de nicotina, seguiu o escore de pontuação do Teste de Fagerström: 0 – 2 pontos = dependência muito baixa; 3 – 4 pontos = dependência baixa; 5 pontos = dependência média; 6 – 7 pontos = dependência elevada; 8 – 10 pontos = dependência muito elevada.

Status do ferro e a anemia nos RN

Para a realização do levantamento sobre as características perinatais da população de RN, sobre o status do ferro e sobre a frequência da anemia entre os RN da cidade de São Carlos, assim como realização de estudo sobre os fatores relacionados a essas variáveis, foram levados em consideração todos os RN que possuíam resultados de ferritina e hematócrito e formulário de registro preenchido (n = 609). Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- Idade gestacional ao nascimento <37 semanas;
- Coagulação de amostra de sangue.

Para analisar os fatores que poderiam estar relacionados com a presença ou não de anemia nos RN, os RN foram divididos em 2 grupos segundo os valores do hematócrito: com anemia congênita e grupo controle (hematócrito maior ou igual a 42%).

Para analisar as variáveis que poderiam influenciar no nível sérico da ferritina ao nascimento o grupo sem anemia foi subdividido em outros 3 grupos, de acordo com seu status de ferro (DF, DLF e normal).

Ferritina e a mielinização do nervo auditivo (através do BERA)

Para o estudo da correlação entre os valores da ferritina e os resultados do BERA foram analisados os RN que completaram as etapas de coleta de exames, preenchimento do formulário de registro dos pacientes e realização do BERA (n = 165).

Somente os RN sem anemia congênita, cujo valor do hematócrito era maior que 42% e menor que 60%, foram incluídos neste estudo. Puderam ser incluídas na pesquisa crianças cujas mães receberam acompanhamento devido a hipertensão arterial, Diabetes Mellitus ou restrição de crescimento intraútero, dada a maior probabilidade de essas crianças apresentarem DF. Critérios de exclusão considerados:

- Idade gestacional ao nascimento <37 semanas;
- Coagulação de alguma das amostras de sangue;
- Resultado da ferritina < 11 ng/ml, pois o objetivo é avaliar a DLF e não a DF;
- Presença de IRDA (histórico familiar de deficiência auditiva congênita em familiares de primeiro grau, infecções congênitas comprovadas (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, HIV), síndromes genéticas reconhecidas, distúrbios neurovegetativos, presença de

anormalidade craniofacial), peso inferior a 2.500g ao nascimento, entre outras IRDA, uma vez que qualquer uma dessas comorbidades poderia causar, por si só, alterações nos resultados do BERA;

- Realização do BERA fora do período neonatal (28 dias de vida);
- TSH neonatal $\geq 15\mu\text{UI/L}$;
- Também foram excluídos os RN cujas mães referiram uso de drogas ilícitas, obtiveram resultados no T-ACE ou Teste de Fagerström positivo, para uso de álcool e cigarro na gestação, respectivamente.

Os RN restantes foram subdivididos em 2 subgrupos para análise do BERA: grupos controle (ferritina normal) e DLF (RN com DLF)

TSH e a mielinização do nervo auditivo (através do BERA)

O estudo de correlação entre os valores de TSH e as demais variáveis, exceto as latências do BERA, considerou os 289 RN que tiveram seus resultados do “teste do pezinho” recuperados e que obtiveram resultados normais nesse exame.

Para avaliar a relação dos níveis de TSH com mielinização do nervo auditivo foi considerada a mesma população da etapa que relacionou os níveis de ferro com os resultados do BERA (n=165), com todos os critérios de exclusão deste somados a outros dois critérios:

- Presença de DLF ($11\text{ng/ml} \leq \text{ferritina} \leq 75\text{ng/ml}$), pois esta condição mostrou nesta pesquisa ter relação com modificações nas latências do BERA.
- Uso referido de levotiroxina pela mãe do RN estudado, devido à influência dessa medicação nos níveis de HT do concepto.

Os RN desse grupo foram divididos em dois subgrupos: TSH menor ou igual a $5\mu\text{UI/L}$ e TSH maior que $5\mu\text{UI/L}$ e menor ou igual a $15\mu\text{UI/L}$.

Consumo de álcool e cigarro na gestação

Para esta análise foi considerada a população amostral total do estudo do (n=609), sem aplicação de critério de exclusão. Foram feitas análises sobre a frequência do consumo de álcool e de cigarro nas gestantes, e ainda comparação das características perinatais entre um grupo controle e um grupo com uso de álcool, outro com uso de cigarro, um com gestantes que fizeram uso associado de álcool e cigarro; e um último

grupo que referiu exposição passiva ao cigarro na gravidez. Não foi possível correlacionar essas variáveis com os resultados do BERA de forma estatisticamente relevante, devido o número pequeno de pacientes com resultados positivos para o consumo dessas substâncias que realizaram o BERA.

Forma de análise dos resultados

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (SD), mediana (mínimo-máximo) ou porcentagem, dependendo da variável. O nível de significância adotado foi de 5%. O teste de Kolmogorov-Smirnov determinou que as variáveis de interesse não tinham distribuição normal ($p < 0.05$). A significância estatística das diferenças entre as variáveis quantitativas foi determinada pelo teste T não paramétrico (Mann-whitney) ou teste ANOVA não paramétrico (Kruskal-Wallis) com pós-teste de comparação múltipla de Dunn, conforme o número de variáveis analisado. A comparação entre as variáveis qualitativas foi realizada pelo teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado, conforme apropriado. A correlação linear binária entre as variáveis foi calculada pelo teste de Spearman. Modelos de regressão linear foram utilizados para correlação múltipla de duas maneiras: 1) as variáveis que foram significativas com $p < 0,10$ na correlação de Spearman foram incluídas ao mesmo tempo no modelo para avaliar a contribuição de cada no resultado da variável dependente; 2) as variáveis não contribuintes foram excluídas pelo programa estatístico, passo a passo, de forma a destacar os correlatos mais significativos. Foi realizada também análise de covariância para avaliar a influência individual das variáveis correlacionadas sobre a variável dependente. A análise estatística foi realizada usando os programas: GraphPad Prism® e SPSS 24 (estatísticas da IBM SPSS, www.ibm.com).

RESULTADOS

Status do ferro e a anemia nos RN

A média do valor da ferritina foi de 134,5ng/ml (SD±88). Foi excluído desse cálculo um RN cujo o valor da ferritina foi de 3.191,00 ng/ml, muito acima dos demais valores encontrados. Em relação aos valores do hematócrito, a média foi de 45,5% (SD ± 5,3), **Quadro 1**.

Quadro 1 – Média geral da ferritina e hematócrito.

	Ferritina sérica (ng/ml)	Hematócrito (%)
Número de RN	594	593
Média	134,5	45,5
SD	±88	±5,3

O valor da ferritina foi 0,5% das vezes abaixo de 11ng/ml (DF); 25,8% dos valores esteve no intervalo da DLF e 73,7% dentro na normalidade. Coagularam 14 amostras de ferritina. Os valores do hematócrito ficaram 25,8% das vezes abaixo de 42% (anemia congênita) e 74,2% acima deste valor. Dos RN com anemia congênita, 11,8% também possuíam DLF e nenhum DF. Coagularam 16 amostras de hematócrito. (**Figura 2**)

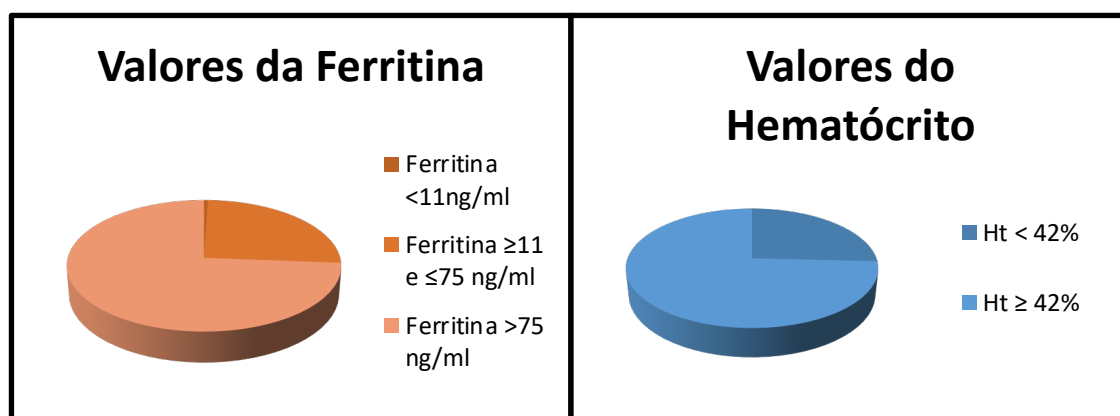
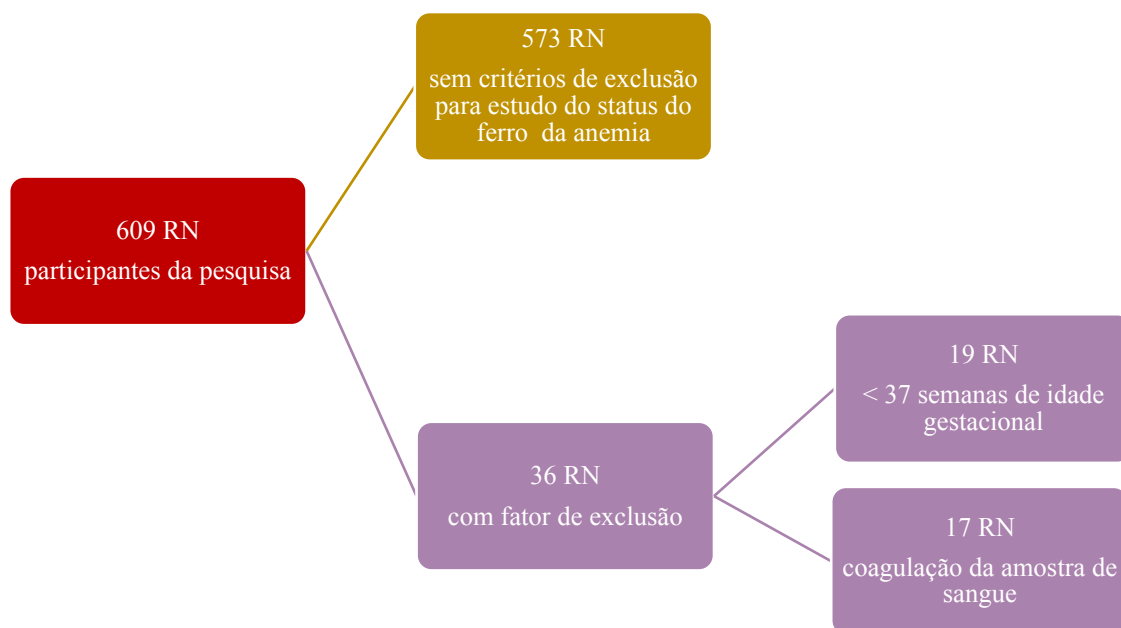


Figura 2 – Distribuição percentual dos valores de ferritina e hematócrito na população de RN.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão aos 609 RN, 19 RN foram excluídos por idade gestacional menor que 37 semanas e 17 RN devido a coagulação das amostras de sangue, restando 573 RN para a análise dos dados. (**Fluxograma 1**)



Fluxograma 1 - Amostra final para análise do status do ferro e anemia com critérios de exclusão.

Características maternas:

O perfil da população de mães estudada (n=573), de acordo com a média dos valores encontrado foi: idade de 30 anos, com histórico obstétrico de 2 gestações anteriores, sem antecedente de abortamento e com 10 consultas de pré-natal durante a gestação do RN estudado. As gestantes com menos de seis consultas no pré-natal representaram 2,1% (**Quadro 2**). Quando questionadas sobre a cor da pele/etnia 80,3% se autodeclararam brancas, 14,7%, pardas e 5% negras.

Quadro 2 – Características maternas.

	Idade	Quantas gestações?	Nº de Abortos	Nº de consultas pré-natal
Número de puérperas	573	573	573	573
Média ou mediana	30	2	0,0	10,00
±SD ou (mínimo - máximo)	±6	(1-22)	(0-17)	(4-20)

Nº, número

Em relação ao pré-natal 49,9% foram realizados no sistema de saúde suplementar e 50,1% no Sistema Único de Saúde (SUS), onde 97,6% foram realizados na atenção primária e 2,4% na atenção secundária, em ambulatório de pré-natal de alto risco (**Figura**

2). Oitenta e quatro por cento das gestantes realizaram suplementação de ferro e 16%, não (Figura 3).

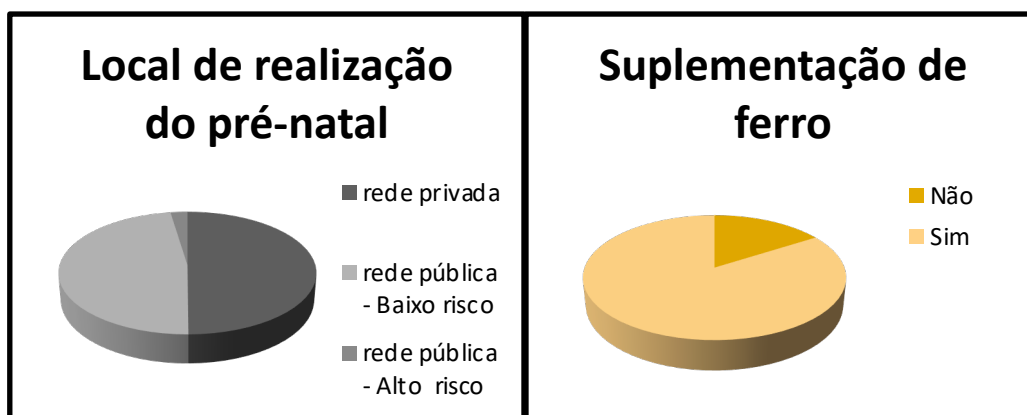


Figura 3 – Distribuição percentual do tipo de assistência pré-natal e realização de suplementação de ferro no pré-natal.

Trezentas e oitenta e seis (386) mães (67,4%) não relataram patologia durante a gestação e 187 (32,6%) referiram algum tipo de doença na gestação. A **Figura 4** mostra a porcentagem de cada uma das principais doenças referidas pelas mães, sendo que uma mãe pode ter referido mais de uma. Entrar as sorologias rastreadas durante a gestação, 4 mães foram diagnosticadas com toxoplasmose aguda e 3 mães tiveram VDRL reagente. Quanto ao uso de medicações, 30% das gestantes fizeram uso de algum tipo de medicamento sem qualquer relação com o metabolismo do ferro.

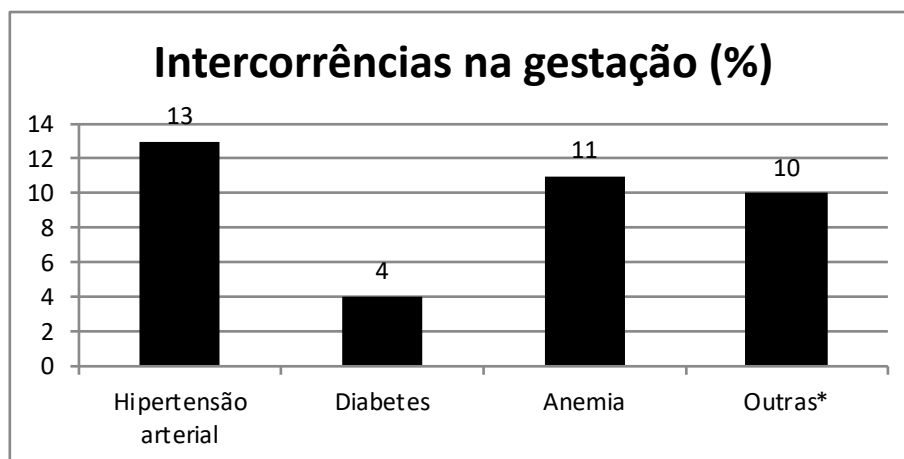


Figura 4 – Porcentagem das principais doenças durante a gestação referidas pelas mães.
* Doença tireoidiana, infecção do trato urinário, litíase renal, toxoplasmose, sífilis e pré-eclâmpsia.

Dados perinatais:

Os partos por via vaginal representaram 8,2% e 91,8% foram por cirurgia cesariana (**Figura 5**). Quando questionadas sobre a ocorrência de alguma intercorrência durante o parto, apenas 1 mãe respondeu positivamente e referiu pré-eclâmpsia grave.



Figura 5 – Distribuição percentual por tipo de parto.

O perfil da população de recém-nascidos estudada, de acordo com a média dos valores encontrado foi: IG ao nascimento de 273 dias (39 semanas), peso ao nascer de 3301 gramas, sendo que 11 RN (1,95%) apresentaram peso inferior a 2500g, ou seja, baixo peso ao nascer; e comprimento ao nascer de 48,4 centímetros, (**Quadro 3**). A mediana do Apgar no 1º minuto foi de 9 e no 5º minuto de 10. Cinquenta e dois por cento dos RN estudados eram do sexo feminino e 48% do sexo masculino (**Figura 6**).

Quadro 3 – Características do RN ao nascimento;

	Idade Gestacional (dias)	Apgar score 1'	Apgar score 5'	Peso (g)	Comprimento (cm)
Número de RN	573	573	573	573	573
Média ou mediana	273,0	9	10	3.301	48,4
±SD ou (mínimo - máximo)	±7	(4-10)	(8-10)	±440	±2

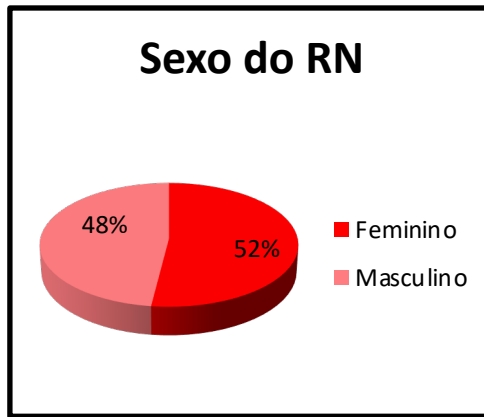


Figura 6 – Distribuição percentual segundo sexo do RN.

ANEMIA CONGÊNITA

Os RN foram divididos em dois grupos de acordo com os resultados do hematócrito e a frequência de anemia congênita foi de 26,4% (**Quadro 4**):

Quadro 4 – Grupos de estudo segundo o valor do hematócrito, n=573.

Grupos do estudo	Caracterização	n
Grupo 1 (sem anemia)	Hematócrito \geq 42%	422
Grupo 2 (com anemia)	Hematócrito $<$ 42%	151

n, número amostral.

As características dos dois grupos, assim como a comparação entre estes, estão apresentadas na **Tabela 1**. Foram observadas diferenças significativas nas variáveis: idade materna, com média de $30,2 \pm 5,8$ anos no grupo 1 e de $29,2 \pm 6$ anos no grupo 2 ($p= 0,03$); tipo de parto, com maior proporção de cesáreas no grupo de RN com anemia (grupo 2) ($p<0,0001$); ferritina, média de $127,4 \pm 87,7$ no grupo sem anemia e de 177 ± 261 no grupo com anemia ($p<0,0001$); e hematócrito, com média de $47,6 \pm 4,2$ nos RN não anêmicos e de $39,1 \pm 2,4$ para os com anemia congênita ($p<0,0001$).

Tabela 1 - Características perinatais dos grupos segundo valor do hematócrito e análise de comparação entre as variáveis descritas.

Dados perinatais	Grupo 1 - HT \geq 42% (n=422)	Grupo 2 - HT<42% (n=151)	<i>p</i>
Idade materna média \pm SD	30,2 \pm 5,8	29,2 \pm 6	0,03^{a, c}
Saúde suplementar (%)	49,8	50,3	0,9 ^b
SUS, (%)	50,2	49,7	
Número de gestações mediana (mínimo-máximo)	2 (1-22)	2 (1-7)	0,8 ^a
Número de abortos mediana (mínimo-máximo)	0 (0-17)	0 (0-4)	0,7 ^a
Número de consultas de pré-natal mediana (mínimo-máximo)	10 (4-20)	10 (5-15)	0,7 ^a
Suplementação de ferro (%)	83,4	86,1	0,5 ^b
Pré-natal de alto risco (%)	3,1	0,7	0,1 ^b
Parto cesárea (%)	89,6	98,0	0,001^{b, c}
Parto vaginal (%)	10,4	2,0	
Idade gestacional média \pm SD	273,4 \pm 7,8	272,1 \pm 5,6	0,2 ^a
Peso ao nascer (g) média \pm SD	3314 \pm 456,6	3264 \pm 389,5	0,3 ^a
Comprimento ao nascer (cm) média \pm SD	48,5 \pm 2	48,3 \pm 1,7	0,2 ^a
Apgar 1' mediana (mínimo-máximo)	9 (4-10)	9 (4-10)	0,9 ^a
Apgar 5' mediana (mínimo-máximo)	10 (8-10)	10 (8-10)	0,1 ^a
Sexo feminino (%)	50	53	0,6 ^b
Sexo masculino (%)	50	47	
Ferritina (ng/ml) média \pm SD	127,4 \pm 87,7	177 \pm 261	<0,0001^{a, c}
Hematócrito (%) média \pm SD	47,6 \pm 4,2	39,1 \pm 2,4	<0,0001^{a, c}
Uso de álcool (T-ACE \geq 2) (%)	7,1	4,0	0,2 ^b

Fumo na gestação (sim) (%)	5,5	6,0	0,8 ^b
Hipertensão arterial sistêmica materna (%)	14,5	10,0	0,2 ^b
Diabetes Mellitus materno (%)	4,5	3,0	0,6 ^b
Anemia materna (%)	9,5	15,0	0,07 ^b

p, nível de significância;

^a Teste t não paramétrico;

^b teste de Fisher;

^c $p < 0,05$.

A análise de correlação binária (Spearman) demonstrou que as variáveis: tipo de parto ($r = -0,18$; $p < 0,0001$), diabetes mellitus materno ($r = 0,1$; $p = 0,015$) e ferritina ($r = -0,28$; $p < 0,0001$) correlacionaram-se significativamente com o hematócrito ($p < 0,05$) (**Tabela 2**). Feita análise de correlação entre a realização referida de suplementação de ferro na gestação (0=não; 1=sim) e as demais variáveis, esta se mostrou significativa e inversamente proporcional ao T-ACE para consumo de álcool ≥ 2 ($r = -0,08$; $p = 0,04$). Assim, as mães que referiram uso abusivo de álcool na gestação realizaram menor suplementação de ferro.

Tabela 2 – Correlação linear binária (Spearman) da variável hematócrito com as demais variáveis.

Variáveis	Hematócrito	
	r	p
Idade materna (anos)	0,06	0,15
Plano de Saúde 0=SUS 1=Saúde suplementar	-0,04	0,3
Número de Gestações	-0,01	0,75
Número de abortos	0,01	0,79
Número de consultas pré-natal	0,01	0,79
Suplementação de ferro pré-natal 0=não 1=sim	-0,03	0,42
Pré-natal de alto risco 0=não 1=sim	0,07	0,09
Tipo de parto 0=vaginal 1=cesárea	-0,18	<0,0001^a
Idade gestacional	0,08	0,06
Peso ao nascer (g)	0,02	0,71
Comprimento (cm)	0,07	0,1
Sexo 0=F 1=M	-0,02	0,62
Ferritina (ng/ml)	-0,283	<0,0001^a
Uso de álcool (T-ACE ≥ 2) 0=não 1=sim	0,07	0,1
Fumo na gestação 0=não 1=sim	-0,02	0,66
Hipertensão arterial sistêmica materna 0=não 1=sim	0,08	0,07
Diabetes Mellitus materna 0=não 1=sim	0,1	0,015^a
Anemia na gestação 0=não 1=sim	-0,066	0,115

p, nível de significância; r, coeficiente de correlação;

^a p<0,05.

A **Tabela 3** ilustra as variáveis que contribuíram significativamente para o resultado do hematócrito na análise de correlação múltipla (tipo de parto, diabetes mellitus materna e ferritina).

Tabela 3 - Correlação múltipla da variável hematócrito com as demais variáveis, calculada pelo método de regressão linear.

Correlação múltipla (ENTER)		Coefficientes não padronizados	Coefficientes padronizados	<i>p</i>
		β	β	
Hematócrito	Idade gestacional (dias)	0,067	0,078	0,055
	Tipo de parto	-4,348	-0,224	<0,0001 ^a
	Diabetes Mellitus na gestação	2,518	0,095	0,020^a
	Ferritina sérica (ng/ml)	-0,005	-0,159	<0,0001 ^a
Correlação múltipla (STEPWISE)				
Hematócrito	Tipo de parto	-4,598	-0,237	<0,0001 ^a
	Diabetes Mellitus na gestação	2,348	0,088	0,029^a
	Ferritina sérica (ng/ml)	-0,005	-0,159	<0,0001 ^a

p, nível de significância;

^a*p*<0,05.

Considerando o RN ter ou não anemia como desfecho a análise de regressão logística mostrou que maior idade materna, não ter tido anemia na gestação e parto vaginal diminuem a chance do RN apresentar anemia (Exp β (*odds ratio*) = 0,94 e *p*=0,003 para idade materna; Exp β (*odds ratio*) = 0,54 e *p*=0,043 para ausência de anemia na gestação; Exp β (*odds ratio*) = 0,064 e *p*<0,0001 para parto vaginal).

STATUS DO FERRO

Os RN que não apresentaram anemia ao nascimento foram subdivididos de acordo com seu status de ferro. As porcentagens de indivíduos com ferritina sérica normal, com DLF e com DF foram respectivamente de 69,9%, 29,4% e 0,7% (**Quadro 5**).

Quadro 5 - Frequência observada de alterações na homeostase do ferro no grupo de indivíduos sem anemia, n=422.

Dosagem de ferritina	Número de RN	Porcentagem %
Ferritina >75ng/ml (N)	295	69,9
Ferritina entre 11 e 75ng/ml (DLF)	124	29,4
Ferritina <11ng/ml (DF)	3	0,7

A **Tabela 4**, a seguir, mostra a comparação entre as características de cada um dos grupos segundo os níveis séricos de ferritina. A proporção de partos cesarianos, de RN do sexo masculino e de mãe com diabetes durante a gestação, assim como o valor do hematócrito foram significativamente maiores no grupo DLF quando comparado ao grupo com ferritina normal. Entre esses mesmos grupos a idade gestacional de nascimento foi significativamente menor no grupo DLF. O peso ao nascer foi menor de forma significativa para o grupo DF quando comparado a DLF.

Tabela 4 - Características perinatais dos grupos segundo valor da ferritina e análise de comparação entre as variáveis descritas.

Dados perinatais	Grupo N (n=295)	Grupo DLF (n=124)	Grupo DF (n=3)	<i>p</i>
Idade materna média ± SD	30,0 ± 5,9	30,7 ± 5,4	32,0 ± 7,9	0,6 ^a
Saúde suplementar (%)	49,5	50,8	33,3	0,8 ^b
SUS (%)	50,5	49,2	66,7	
Número de gestações mediana (mínimo- máximo)	2 (1-8)	2 (1-22)	1 (1-3)	0,7 ^a
Número de abortos mediana (mínimo- máximo)	0 (0-5)	0 (0-17)	0 (0-0)	0,6 ^a
Número de consultas de pré-natal mediana (mínimo- máximo)	10 (4-20)	10 (5-20)	10 (10-13)	0,4 ^a
Suplementação de ferro (%)	85,8	78,2	86,1	0,1 ^b
Pré-natal de alto risco (%)	2,0	5,6	0,0	0,1 ^b
Parto cesárea (%)	87,5	95,2	66,7	0,03^{b,c} (N x DLF)
Parto vaginal (%)	12,5	4,8	33,3	
Idade gestacional média ± SD	274 ± 8,3	271,8 ± 6,3	276,0 ± 6,1	0,03^{a,c} (N x DLF)

Peso ao nascer (g) média ± SD	3284 ± 425,7	3400 ± 513,3	3264 ± 389,5	0,005^{a,c} (DLF x DF)
Comprimento ao nascer (cm) média ± SD	48,5 ± 2	48,7 ± 2,0	48,3 ± 1,7	0,4 ^a
Apgar 1' mediana (mínimo- máximo)	9 (4-10)	10 (8-10)	9 (9-10)	0,9 ^a
Apgar 5' mediana (mínimo- máximo)	10 (8-10)	9 (7-10)	10 (10-10)	0,5 ^a
Sexo feminino (%)	79,5	42,7	(2) 66,7	<0,0001^{b,c} (N x DLF)
Sexo masculino (%)	20,5	57,3	(1) 33,3	
Ferritina (ng/ml) média ± SD	161,9 ± 83,0	48,2 ± 18,7	9,3 ± 2,1	<0,0001^{a,c} (N x DLF) (N x DF)
Hematócrito (%) média ± SD	47,6 ± 4,2	49,1 ± 4,3	51,1 ± 3,5	<0,0001^{a,c} (N x DLF)
Uso de álcool (T- ACE≥2) (%)	7,1	7,3	0,0	0,9 ^b
Fumo na gestação (sim) (%)	4,7	7,3	0,0	0,5 ^b
Hipertensão arterial sistêmica materna (%)	12,5	19,4	0,0	0,2 ^b
Diabetes Mellitus materno (%)	1,7	11,3	0,0	<0,0001^{b,c} (N x DLF)
Anemia materna (%)	9,5	9,7	0,0	0,9 ^b

p, nível de significância;

^a Teste ANOVA não paramétrico;

^b teste qui-quadrado;

^c $p < 0,05$.

Ter realizado suplementação com ferro e maior idade gestacional ao nascimento se correlacionaram com maiores valores de ferritina. De maneira oposta, idade materna, parto cesáreo, peso de nascimento, hematócrito, presença de doença hipertensiva ou diabetes maternos, se correlacionaram de forma negativa e significativa com os valores de ferritina do RN (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Correlação linear binária (Spearman) da variável ferritina com as demais variáveis.

Variáveis	Ferritina	
	r	p
Idade materna (anos)	-0,11	0,02^a
Plano de Saúde 0=SUS 1=Saúde suplementar	-0,07	0,15
Número de Gestações	-0,08	0,08
Número de abortos	-0,08	0,08
Número de consultas pré-natal	0,01	0,80
Suplementação de ferro pré-natal 0=não 1=sim	0,12	0,01^a
Pré-natal de alto risco 0=não 1=sim	-0,08	0,11
Tipo de parto 0=vaginal 1=cesárea	-0,19	<0,0001^a
Idade gestacional	0,12	0,01^a
Peso ao nascer (g)	-0,11	0,03^a
Comprimento (cm)	-0,03	0,52
Sexo 0=F 1=M	0,02	0,61
Hematócrito (%)	-0,23	<0,0001^a
Uso de álcool (T-ACE ≥ 2) 0=não 1=sim	0,01	0,79
Fumo na gestação 0=não 1=sim	-0,04	0,47
Hipertensão arterial sistêmica materna 0=não 1=sim	-0,14	0,004^a
Diabetes Mellitus materna 0=não 1=sim	-0,20	<0,0001^a
Anemia na gestação 0=não 1=sim	0,005	0,92

p, nível de significância; r, coeficiente de correlação;

^a p<0,05.

As variáveis com correlação simples significativas com os valores da ferritina foram considerados para a análise de correlação múltipla (**Tabela 6**). Pelo método stepwise a variável presença de suplementação de ferro no pré-natal predisse um maior valor de ferritina. As variáveis cesariana, o maior valor de hematócrito e o Diabetes Mellitus materno predisseram um menor valor de ferritina.

Tabela 6 - Correlação múltipla da ferritina com as variáveis significativas no estudo de correlação simples (Spearman).

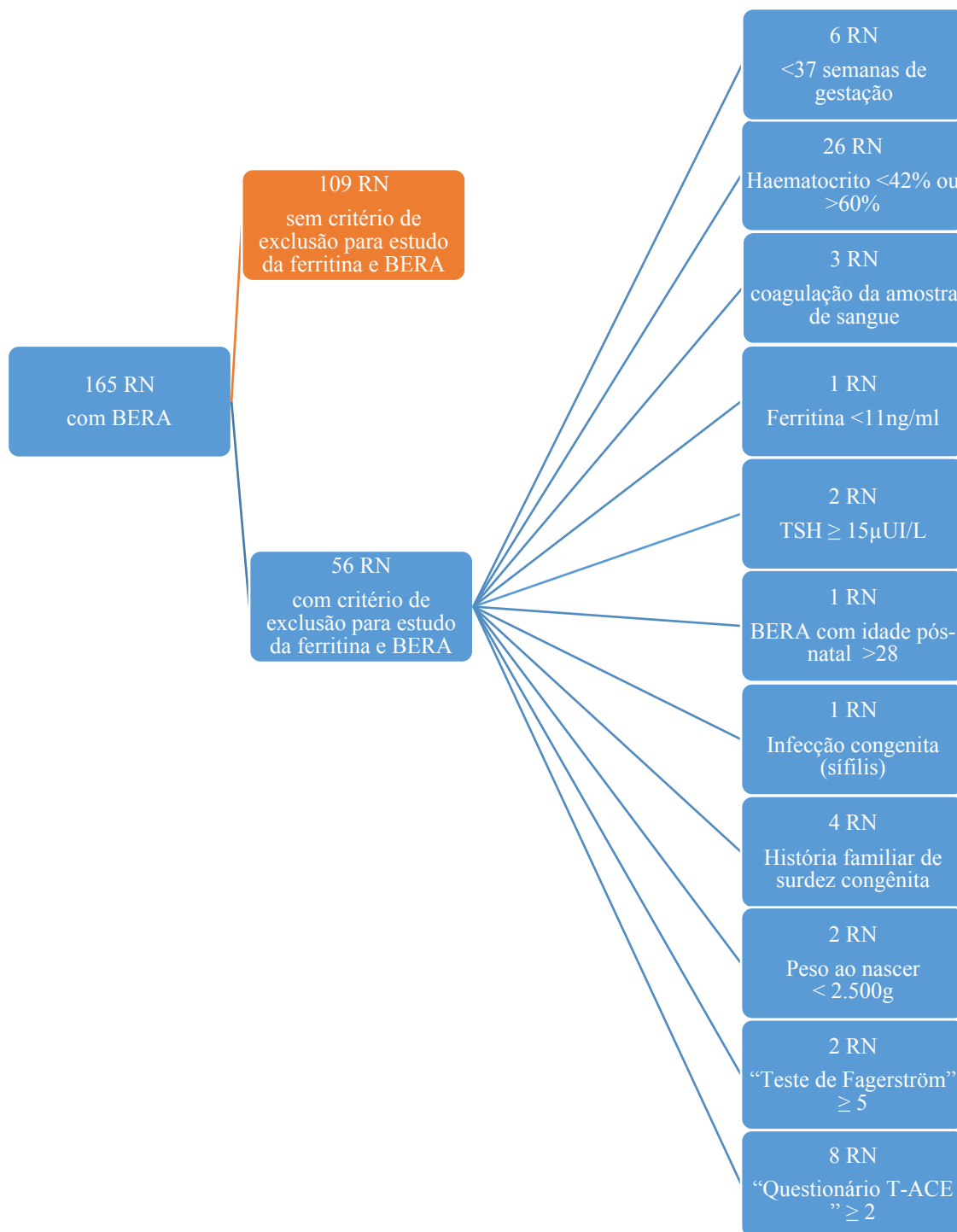
	Correlação múltipla “Stepwise”	
	Preditores da variável	
Variáveis	β padronizado	<i>p</i>
Suplementação de ferro pré-natal	0,092	0,044^a
Tipo de parto	-0,305	<0,001^a
Hematócrito	-0,182	<0,001^a
Diabetes Mellitus materna	-0,111	0,017^a

p, nível de significância;

^a*p* < 0,05.

Ferritina e BERA

Cento e sessenta e cinco (165) RN realizaram a coleta dos exames de sangue do cordão umbilical e posteriormente o BERA, 27,1% do total de RN que aceitaram participar da pesquisa (**Figura 1**). Todos esses tiveram, também, o formulário de registro preenchidos pelas puérperas e realizaram o OAE, com resultados normais (“passa”). Após serem aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, especificados na seção de metodologia, a amostra final contou com um “n” de 109 RN nascidos a termo, sem baixo peso ao nascimento, sem fatores de risco para surdez, Apgar de 1º e 5º minutos maior que 7, sem anemia congênita e TSH da triagem neonatal dentro da normalidade (<15µUI/L). O **Fluxograma 2** traz a descrição do número de RN excluídos por cada um dos critérios.



Fluxograma 2 – Amostra final para análise da ferritina e BERA com critérios de exclusão.

GRUPOS

Os 109 RN foram divididos em dois grupos segundo o nível de ferritina: GRUPO 1 – CONTROLE, GRUPO 2 – DLF. A distribuição dos RN e a caracterização de cada um dos grupos estão representadas no **Quadro 6**. O **Anexo 2** apresenta todos os dados individuais dessa população de estudo.

Quadro 6 – Grupos de estudo segundo nível de ferritina.

Grupos	Caracterização	n
Grupo 1 - Controle	Ferritina > 75ng/ml	71
Grupo 2 - DLF	11ng/ml ≤ ferritina ≤ 75ng/ml	38

n, número amostral.

A **Tabela 7** abaixo mostra as características de cada grupo e sua comparação através do teste t não paramétrico (Mann-whitney) ou do teste de Fisher.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade materna, número de gestações ou de abortamentos prévios e número de consultas pré-natal. O grupo DLF apresentou um número significativamente maior de gestantes acompanhadas em pré-natal de alto risco ($p=0,04$) e uma maior porcentagem (significância limítrofe) de gestantes com hipertensão arterial sistêmica e/ou DM durante a gestação ($p=0,06$).

Tabela 7 – Características perinatais dos grupos segundo nível sérico de ferritina e análise de comparação entre as variáveis descritas.

Dados perinatais	Grupo 1 - ferritina >75ng/ml (n=71)	Grupo 2 - 11≤ferritina≤75ng/ml (n=38)	<i>P</i>
Idade materna média ± SD	30,6 ± 5,8	3,0 ± 6,1	0,28 ^a
Etnia materna (%)	Branca 85,9 Não branca 14,1	Branca 73,7 Não branca 26,3	0,13 ^b
Saúde suplementar (%)	56,3	50	0,55 ^b
SUS (%)	43,7	50	
Número de gestações mediana (mínimo- máximo)	2 (1 -4)	2 (1 -6)	0,59 ^a
Número de abortos mediana (mínimo- máximo)	0 (0 -3)	0 (0 -4)	0,98 ^a
Número de consultas de pré-natal mediana (mínimo- máximo)	10 (4 -15)	10 (7 -15)	0,36 ^a
Pré-natal de alto risco (%)	0,0	7,9	0,04^{b, c}
Hipertensão ou DM na gestação (%)	7,0	21,0	0,06 ^b
Parto cesárea (%)	87,3	94,7	0,32 ^b

Parto vaginal (%)	12,7	5,3	
Sexo feminino (%)	46,5	34,2	0,23 ^b
Sexo masculino (%)	53,5	65,8	
Idade gestacional (dias) média ± SD	274,5 ± 5,9	272,1 ± 6,5	0,04 ^{a, c}
Peso ao nascer (g) média ± SD	3273 ± 343,9	3573 ± 374,7	<0,0001 ^{a, c}
Comprimento (cm) média ± SD	48,3 ± 2,6	48,9 ± 2,1	0,12 ^a
Apgar 1' mediana (mínimo-máximo)	9 (7 -10)	9 (7 -10)	0,51 ^a
Apgar 5' mediana (mínimo-máximo)	10 (9 -10)	10 (9 -10)	0,80 ^a
Ferritina (ng/ml) média ± SD	160,1±94,2	49,6±17,1	<0,0001 ^{a, c}
Hematócrito (%) média ± SD	47,0±3,6	48,4±4,3	0,09 ^a
Idade gestacional no BERA (dias) média ± SD	289,1 ± 8,1	287,3 ± 7,1	0,21 ^a
Idade pós-natal no BERA (dias) média ± SD	14,6 ± 5,9	15,3 ± 5,7	0,40 ^a
TSH (μUI/L) média ± SD	5,1 ± 2,7	4,8 ± 2,5	0,68 ^a

p, nível de significância;

^a Teste t não paramétrico;

^b teste de Fisher;

^c p<0,05.

Os dados perinatais dos RN, representados na **Tabela 7**, mostram que o peso foi significativamente maior e a idade gestacional (IG) de nascimento significativamente menor (2,4 dias) no grupo DLF em relação ao controle (**Figura 7**). O peso ao nascimento para o grupo controle foi de 3.273 ± 343,9 gramas e do grupo DLF de 3.573 ± 374,7 gramas (p<0,0001). A média da IG do grupo controle foi 274,5 ± 5,9 dias (39 semanas e 2 dias) e para o grupo DLF, de 272,1 ± 6,5 dias (38 semanas 6 dias), (p=0,03). A IG corrigida e a idade pós-natal de realização do BERA não foram significativamente diferentes entre os grupos, assim como Apgar de 1º e 5º minuto, comprimento ao nascer, o tipo de parto e distribuição quanto ao sexo. Não foram registradas intercorrências perinatais em ambos os grupos.

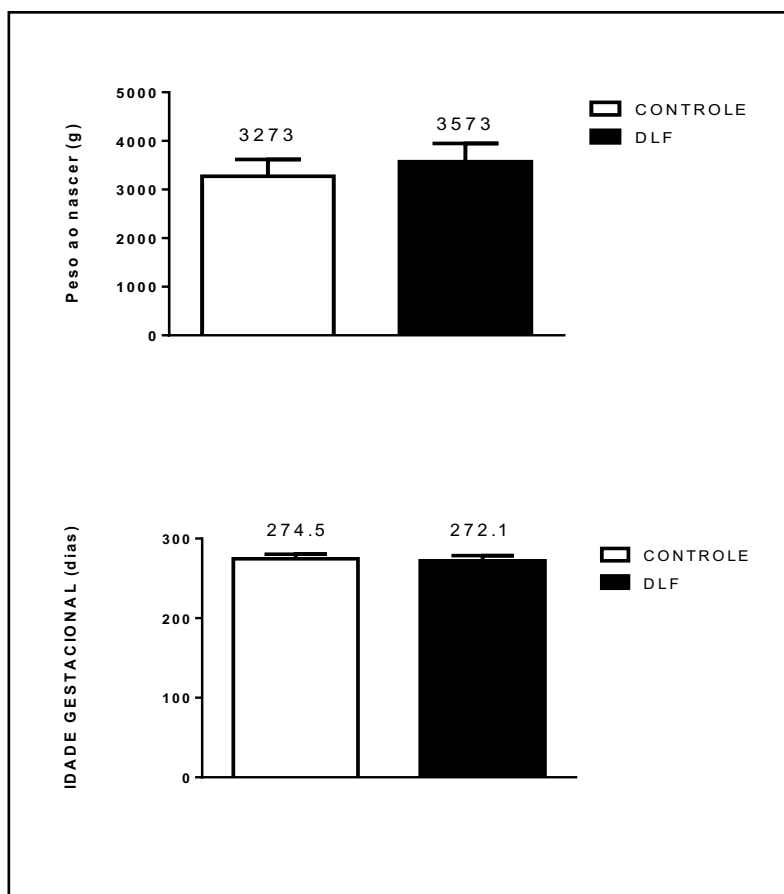


Figura 7 – Gráficos representando média \pm SD do peso ao nascer e IG dos RN: controle X DLF.

Os valores da ferritina sérica do cordão umbilical foram significativamente diferentes como resultado do delineamento do estudo. O hematócrito não apresentou diferença significativa entre os grupos, pois foram excluídos aqueles RN com anemia congênita ou valor de hematócrito $>60\%$, resultando numa amostra homogênea entre os grupos (**Tabela 7**).

Na **Tabela 8** estão representados os valores do BERA dos grupos de RN estudados. Os valores de latência da onda V ($p=0,02$) e dos intervalos I-III ($p= 0,014$), I-V ($p= 0,0003$) e III-V ($p= 0,002$) foram significativamente maiores no grupo DLF em relação ao grupo controle (**Figura 8**).

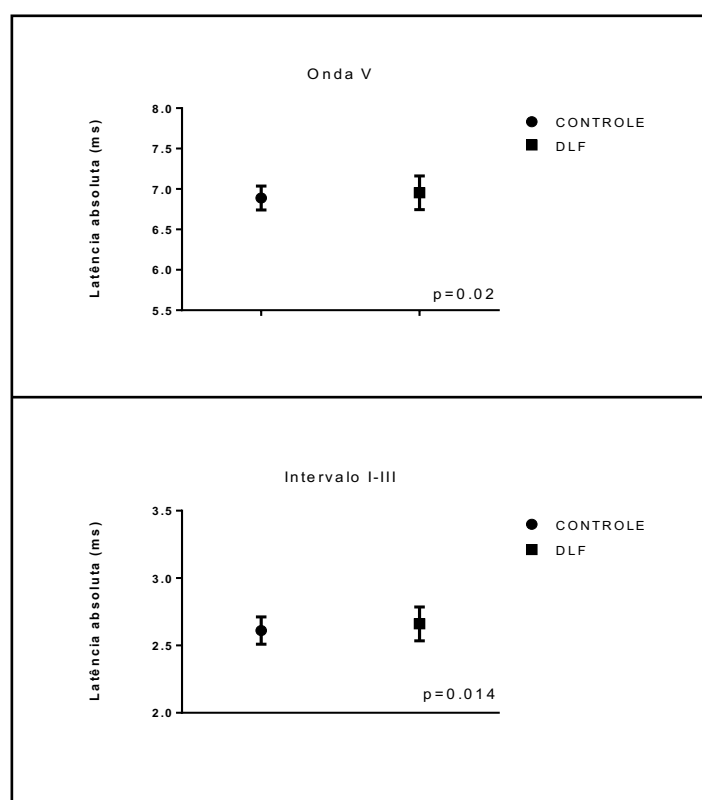
Tabela 8 – Valores do BERA e análise de comparação dos grupos controle e DFL.

	Grupo Controle (n=71)	Grupo DLF (n=38)	p
Onda I média ± SD (mediana)	1,8 ± 0,1 (1,7)	1,7 ± 0,1 (1,7)	0,33 ^a
Onda III média ± SD (mediana)	4,4 ± 0,1 (4,4)	4,4 ± 0,2 (4,4)	0,59 ^a
Onda V média ± SD (mediana)	6,9 ± 0,1 (6,9)	7,0 ± 0,2 (7,0)	0,02 ^{a, b}
Intervalo I-III média ± SD (mediana)	2,6 ± 0,1 (2,6)	2,7 ± 0,1 (2,7)	0,014 ^{a, b}
Intervalo I-V média ± SD (mediana)	5,1 ± 0,1 (5,1)	5,2 ± 0,2 (5,2)	0,0003 ^{a, b}
Intervalo III-V média ± SD (mediana)	2,4 ± 0,1 (2,4)	2,5 ± 0,1 (2,5)	0,002 ^{a, b}

p, nível de significância;

^a Teste t não paramétrico;

^b p<0,05



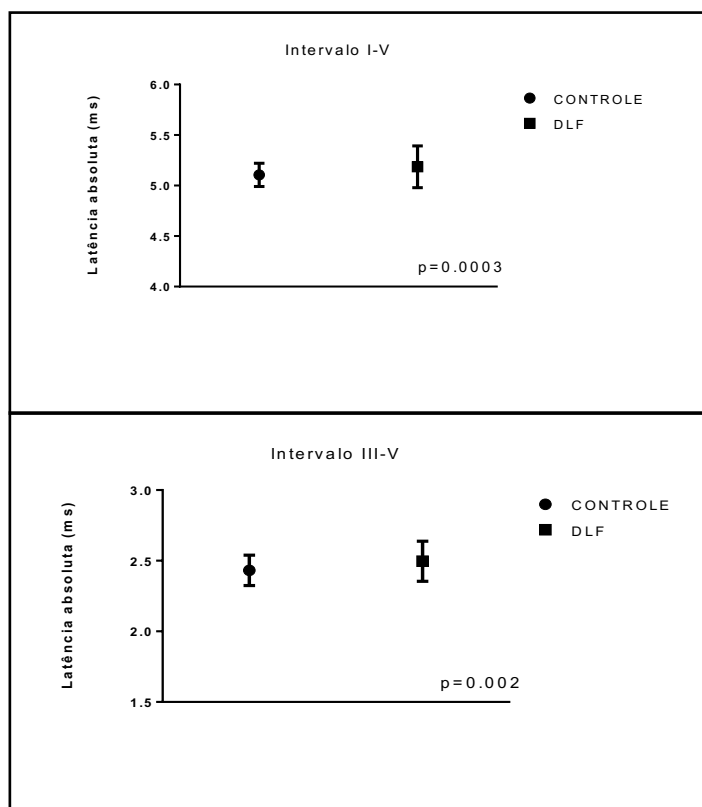


Figura 8 – Gráficos das latências significativamente diferentes entre os grupos controle e DLF: onda V e intervalos I-III, I-V e III-V do BERA.

Todos estes parâmetros apresentaram correlação significativa e negativa com a ferritina (**Figura 9**) e positiva com a variável “presença ou não de DLF” (onde 0 = sem DLF e 1= com DLF): onda V ($r=-0,29$, $p=0,003$; $r=0,24$, $p=0,012$), e intervalos I-III ($r=-0,24$, $p=0,013$; $r=-0,27$, $p=0,005$), I-V ($r=-0,35$, $p=0,0002$; $r=0,37$, $p<0,0001$) e III-V ($r=-0,25$, $p=0,009$; $r=0,29$, $p=0,002$), respectivamente (**Tabela 9**).

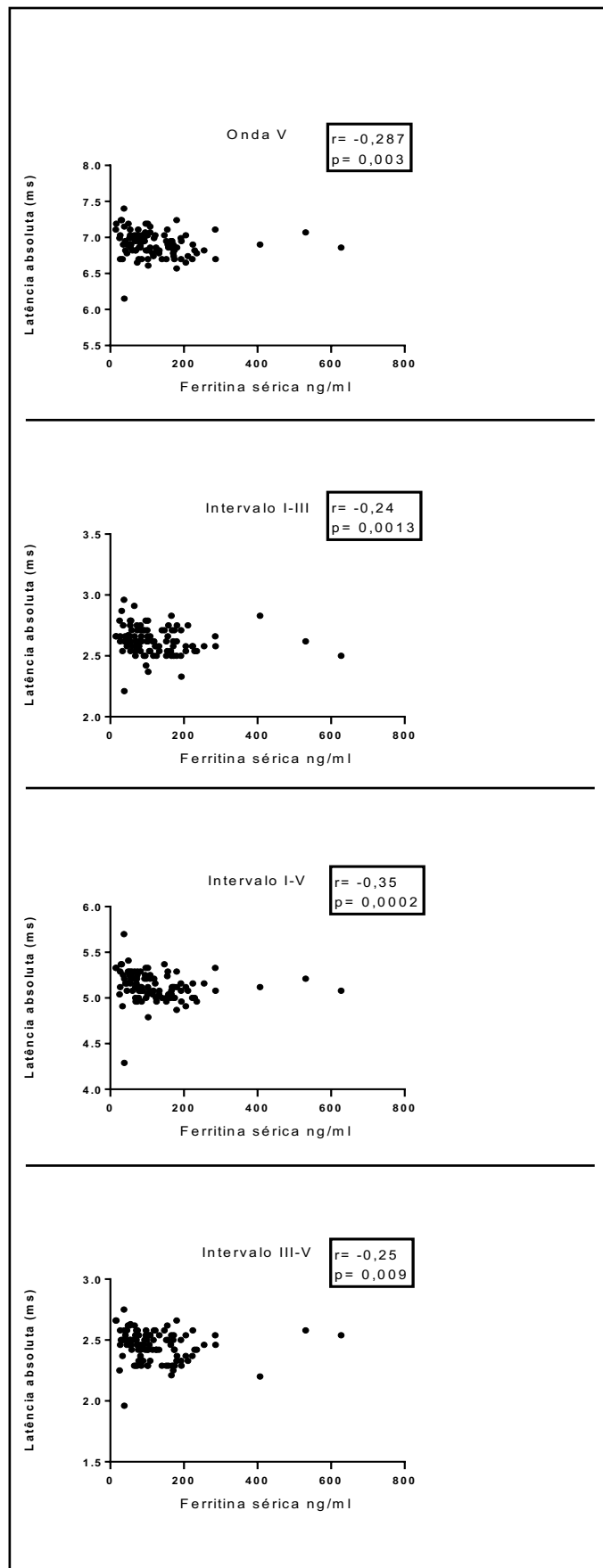


Figura 9 – Representação da correlação das latências da onda V e intervalos I-III, I-V e II-V do BERA com a ferritina.

Tabela 9 – Coeficiente de correlação binária entre valores do BERA (onda V Intervalo I-III, Intervalo I-V e Intervalo III-V) e as demais variáveis.

	Onda V		Intervalo I-III		Intervalo I-V		Intervalo III-V	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade materna	-0,047	0,629	-0,134	0,165	-0,042	0,668	0,049	0,612
Número de gestações	0,009	0,924	-0,150	0,120	0,072	0,459	0,163	0,091
Número de abortos	-0,002	0,981	-0,067	0,490	0,025	0,793	0,150	0,120
Número de consultas pré-natal	0,214	0,025^a	0,020	0,839	0,165	0,087	0,079	0,412
Patologias	0,084	0,385	0,124	0,198	0,150	0,120	0,136	0,159
Idade gestacional (dias)	-0,246	0,010^a	-0,033	0,731	-0,221	0,021^a	-0,150	0,118
Peso de nascimento (g)	0,034	0,729	0,043	0,657	0,117	0,224	0,219	0,022^a
Comprimento (cm)	-0,016	0,871	0,089	0,358	0,042	0,664	0,114	0,238
Apgar 1'	-0,177	0,066	0,040	0,677	-0,217	0,023^a	-0,262	0,006^a
Apgar 5'	0,040	0,682	0,125	0,196	0,052	0,590	-0,058	0,546
Hematócrito (%)	-0,056	0,562	-0,113	0,244	0,071	0,461	0,174	0,070
Ferritina (ng/ml)	-0,287	0,003^a	-0,237	0,013^a	-0,351	0,000^a	-0,249	0,009^a
DLF	0,240	0,012^a	0,265	0,005^a	0,365	0,000^a	0,294	0,002^a
Idade gestacional no BERA (dias)	-0,316	0,001^a	-0,039	0,687	-0,294	0,002^a	-0,151	0,116
Idade pós-natal no BERA	-0,193	0,045^a	0,018	0,849	-0,170	0,077	-0,059	0,541
Onda I	0,575	0,000^a	-0,106	0,272	-0,006	0,954	0,018	0,849
Onda II	0,730	0,000^a	0,595	0,000^a	0,388	0,000^a	0,018	0,853
Onda V	1	0,000^a	0,324	0,001^a	0,743	0,000^a	0,491	0,000^a
Intervalo I-III	0,324	0,001^a	1	0,000^a	0,485	0,000^a	-0,065	0,500

Intervalo I-V	0,743	0,000^a	0,485	0,000^a	1	0,000^a	0,626	0,000^a
Intervalo III-V	0,491	0,000^a	-0,065	0,500	0,626	0,000^a	1	0,000^a

p, nível de significância; *r*, coeficiente de correlação;

^a*p*<0,05.

A análise de correlação múltipla das variáveis com cada intervalo interpico e onda V então representadas na **Tabela 10**. Utilizando a abordagem “Stepwise”, o preditor mais significativo dos valores da onda V foi idade gestacional (β padronizado = -0,255; $p = 0,007$); para o intervalo I-III foi a variável DLF (β padronizado = 0,233; $p = 0,015$); para o intervalo I-V foram a DLF (β padronizado = 0,249; $p = 0,08$) e Apgar 1' (β padronizado = -0,206; $p = 0,027$); para o intervalo III-V foram, DLF (β padronizado = 0,229; $p = 0,013$) e Apgar 1' (β padronizado = -0,263; $p = 0,05$).

A análise de covariância mostrou que a presença de DLF contribuiu para os resultados de todos os intervalos do BERA, mesmo levando em consideração a idade gestacional: intervalo I-III ($F = 5,087$; $p = 0,026$), intervalo I-V ($F = 6,436$; $p = 0,013$) e intervalo III-V ($F = 5,856$; $p = 0,017$). A significância para a onda V foi limítrofe ($F = 2,909$; $p = 0,091$).

Tabela 10 – Análise de correlação múltipla da onda V e I-III, I-V, III-V.

Variável	Correlação múltipla Variáveis independentes significantes			Correlação múltipla “Stepwise”	
		β padronizado	<i>p</i>	Preditores da variável	
				β padronizado	<i>p</i>
Onda V	Número de consultas pré-natal	0,141	0,143		
	Peso	0,66	0,531		
	Ferritina	-0,047	0,676		
	DLF	0,125	0,300		
	Idade gestacional no BERA	-0,226	0,073^b	-0,255	0,007^a
	Idade pós-natal no BERA	-0,003	0,979		
Intervalo I-III	Peso	-0,059	0,563		
	Ferritina	-0,012	0,916		
	DLF	0,249	0,042^a	0,233	0,015^a
Intervalo I-V	Peso	0,087	0,394		
	Apgar 1'	-0,191	0,041^a	-0,206	0,027^a
	Ferritina	0,017	0,879		
	DLF	0,206	0,084^b	0,249	0,008^a
	Idade gestacional	-0,027	0,829		
	Idade gestacional no BERA	-0,175	0,164		
Intervalo III-V	Peso	0,189	0,061^b		
	Apgar 1'	-0,255	0,006^a	-0,263	0,005^a
	Ferritina	0,087	0,430		
	DLF	0,185	0,114	0,229	0,013^a
	Idade gestacional	-0,123	0,196		

p, nível de significância;

^a*p*<0,05; ^b*p* < 0,1.

TSH e o BERA

Duzentos e noventa e um (291) RN preencheram o formulário de registro do paciente, realizaram exames de hematócrito e ferritina e tiveram seus valores de TSH dos exames de triagem neonatal recuperados através do serviço de Vigilância Epidemiológica da cidade de São Carlos (**Figura 1**). A **Figura 10** mostra a distribuição dos valores de TSH considerando cortes de $5\mu\text{UI/L}$.

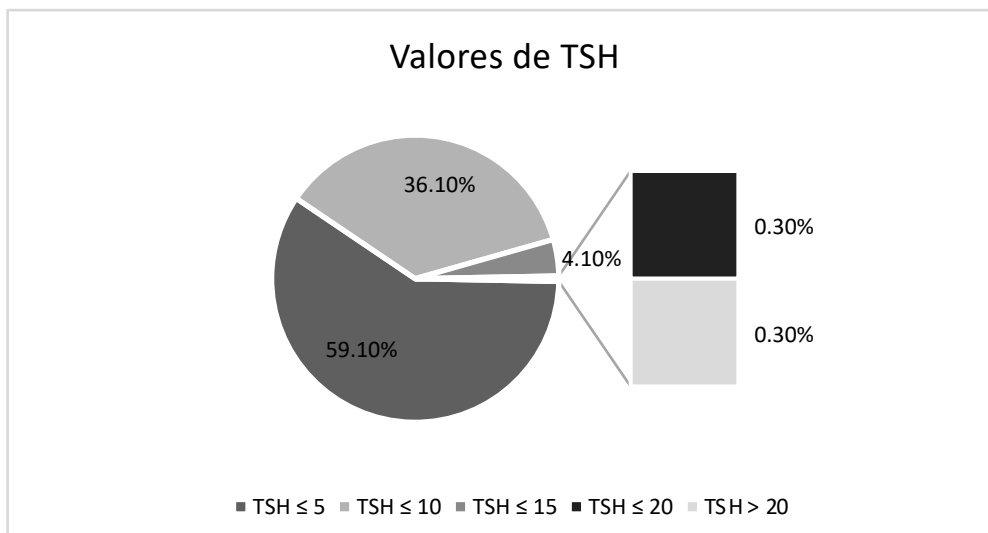


Figura 10 - Distribuição percentual dos valores de TSH.

A **Tabela 11** traz o estudo da correlação entre as variáveis estudadas, exceto as latências do BERA, e os valores do TSH, considerando os valores dentro da normalidade. Dois RN foram excluídos por apresentarem TSH maior ou igual a $15\mu\text{UI/L}$ ($n=289$). A idade gestacional de nascimento se correlacionou de forma positiva com os valores do TSH e o assim como o sexo masculino. As variáveis significativas na correlação binária foram levadas em consideração para análise de correlação múltipla linear pelo método stepwise. A idade gestacional mostrou não prever o valor do TSH, porém, para o sexo masculino o β padronizado foi de 0,134 com p de 0,0023.

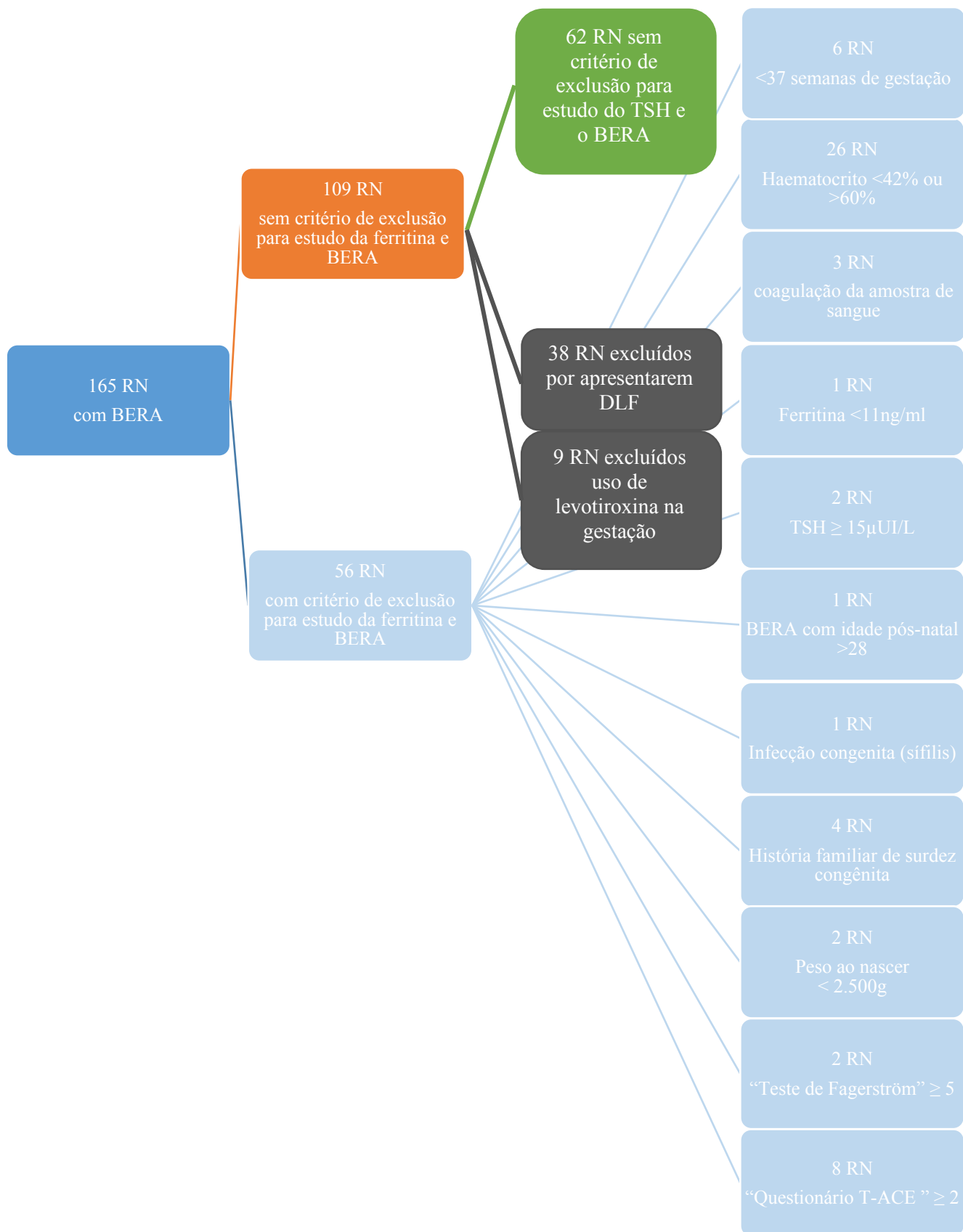
Tabela 11 – Correlação linear binária (Spearman) da variável TSH com as demais variáveis.

Variáveis	TSH	
	r	p
Idade materna (anos)	0,02	0,8
Plano de Saúde 0=SUS 1=Saúde suplementar	0,08	0,2
Número de Gestações	-0,03	0,6
Número de abortos	-0,001	1,0
Número de consultas pré-natal	-0,04	0,5
Pré-natal de alto risco 0=não 1=sim	-0,1	0,08
Uso materno de levotiroxina 0=não 1=sim	0,01	0,9
Doença tireoidiana em parente de 1º grau 0=não 1=sim	0,02	0,8
Tipo de parto 0=vaginal 1=cesárea	0,01	0,8
Idade gestacional	0,1	0,04^a
Peso ao nascer (g)	0,006	1,0
Comprimento (cm)	0,04	0,5
Sexo 0=Feminino 1=Masculino	0,1	0,03^a
Ferritina ng/ml	0,007	0,9
Hematócrito (%)	0,02	0,8

p, nível de significância; r, coeficiente de correlação;

^a p<0,05.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão nos 165 destes 291 RN que realizaram o BERA, a amostra para o estudo da relação entre os valores do TSH e mielinização do nervo auditivo foi composta por 62 RN (**Fluxograma 3**). Estes RN foram, então, divididos em dois grupos segundo o nível de TSH, conforme descrito no **Quadro 7**.



Fluxograma 3 –Processo da seleção da amostra para análise o TSH e o BERA.

Quadro 7 – Grupos de estudo segundo nível de TSH da triagem neonatal.

Grupos	TSH	n
Grupo 1	TSH ≤ 5μUI/L	35
Grupo 2	5μUI/L < TSH ≤ 15μUI/L	27

O grupo 1 (n=35) foi composto por 17 RN do sexo feminino e 18 do sexo masculino e o grupo 2 (n=27) por 11 RN do sexo feminino e 16 do sexo masculino (p=0,6).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade ou etnia materna, assistência de saúde pelo SUS ou pela saúde suplementar, número de gestações, abortamentos prévios ou consultas pré-natais, presença de hipertensão durante a gestação ou quanto ao tipo de parto (**Tabela 12**).

Também não houve diferença entre as características dos RN e condições de nascimento: sexo, peso, comprimento, Apgar de 1º e 5º minuto de vida, hematócrito e ferritina séricos do cordão umbilical; idade gestacional de nascimento, assim como entre as idade gestacional e pós-natal de realização do BERA. Dessa forma os grupos se mostraram essencialmente homogêneos, sendo a única variável significativamente diferente entre os grupos o TSH (**Tabela 12**).

Tabela 12 – Características amostral em função do TSH do RN e análise de comparação entre as variáveis descritas.

Dados perinatais	Grupo 1 - TSH ≤ 5 (n=35)	Grupo 2 - 5 < TSH ≤ 15 (n=27)	p
Idade materna média ± SD	31±6,5	31±5,2	0,99 ^a
Etnia materna (%)	Branca 80,0 Não branca 20,0	Branca 96,0 Não branca 4,0	0,12 ^b
Saúde suplementar (%)	57,0	48,0	0,80 ^b
SUS (%)	43,0	52,0	
Número de gestações mediana (mínimo- máximo)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,46 ^a
Número de abortos mediana (mínimo- máximo)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,60 ^a

Número de consultas de pré-natal mediana (mínimo-máximo)	10 (7-14)	10 (4-15)	0,93 ^a
Hipertensão arterial na gestação (%)	6,0	11,0	0,65 ^b
Parto cesárea (%)	89,0	81,0	0,49 ^b
Parto vaginal (%)	11,0	19,0	
Sexo feminino (%)	49,0	41,0	0,61 ^b
Sexo masculino (%)	51,0	59,0	
Idade gestacional (dias) média ± SD	274,0±5,3	274,9±7,1	0,72 ^a
Peso ao nascer (g) média ± SD	3312±331,9	3275±370,8	0,48 ^a
Comprimento (cm) média ± SD	48,4±1,9	48,1±3,5	0,82 ^a
Apgar 1' mediana (mínimo-máximo)	9 (7-10)	9 (8-10)	0,89 ^a
Apgar 5' mediana (mínimo-máximo)	10 (9-10)	10 (9-10)	>0,99 ^a
Ferritina (ng/ml) média ± SD	152,6±92,7	159,3±76,5	0,59 ^a
Hematócrito (%) média ± SD	47,6±3,8	47,0±3,6	0,43 ^a
Idade gestacional no BERA (dias) média ± SD	288,6±8,1	289,9±8,5	0,61 ^a
Idade pós-natal no BERA (dias) média ± SD	14,6±6,2	15,0±5,6	0,80 ^a
TSH (μUI/L) média ± SD	3,3±1,0	7,5±2,3	<0,0001 ^c

p, nível de significância;

^a Teste t não paramétrico;

^b teste de Fisher;

^c $p < 0,05$

A distribuição os valores de TSH dentro de cada um dos grupos esta ilustrada na **Figura 11**.

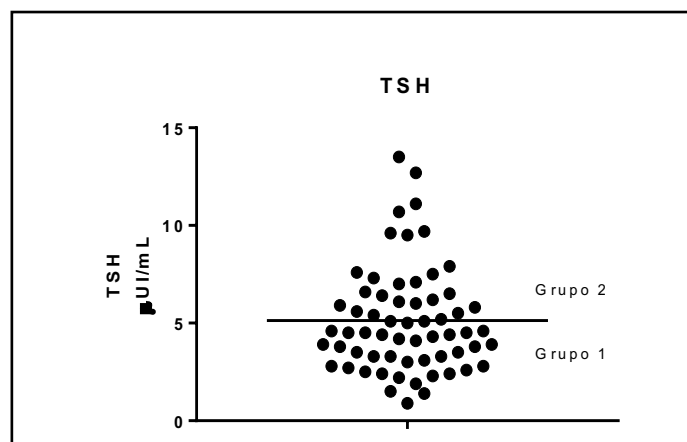


Figura 11 – Distribuição de Recém-Nascidos de acordo com os níveis de TSH nos Grupos 1 e 2.

A análise das latências das ondas I, III e V e intervalos interpicos I-III, I-V e III-V do BERA demonstrou não haver diferença entre os grupos. Os dados referentes ao BERA estão representados na **Tabela 13** e na **Figura 12**.

Tabela 13 – Latências do BERA e análise de comparação entre os grupos em função do TSH.

	Grupo 1, n=35 TSH ≤ 5	Grupo 2, n=27 5 ≤ TSH ≤ 15	p
Onda I média±SD	1,8±0,1	1,7±0,1	0,20 ^a
Onda III média±SD	4,4±0,1	4,4±0,1	0,17 ^a
Onda V média±SD	6,9±0,1	6,9±0,1	0,39 ^a
Intervalo I-III média±SD	2,6±0,1	2,6±0,1	0,82 ^a
Intervalo I-V média±SD	5,1±0,1	5,1±0,1	0,96 ^a
Intervalo III-V média±SD	2,4±0,1	2,4±0,1	0,33 ^a

p, nível de significância;

^aTeste t não paramétrico;

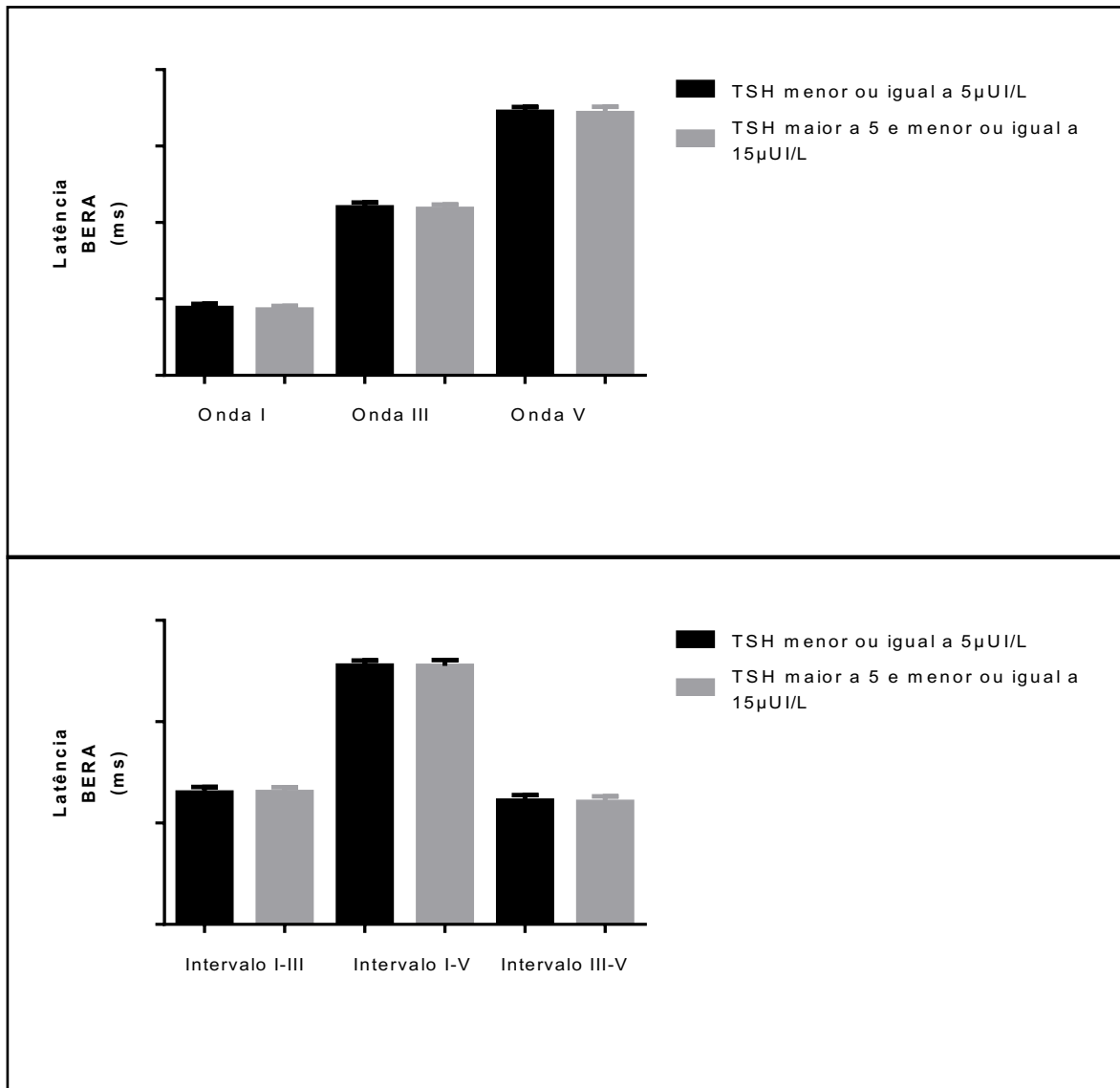


Figura 12 – Médias \pm SD das latências das ondas I, III e V; e intervalos I-III, I-V e III-V dos grupos 1 e 2.

Os coeficientes de correlação entre os valores do TSH e as latências do BERA estão na **Tabela 14**. A variável “onda I” apresentou valor de $p < 0,1$ na correlação binária e por esse motivo foi levada em consideração para análise de correlação múltipla regular, apresentando correlação significativa e negativa, com os valores de TSH pelo método stepwise (β padronizado = -0,255; $p = 0,04$).

Tabela 14 - Análise de correlação (Spearman) entre o TSH e as latências do BERA.

	TSH	
	r	p
Onda I	-0,226	0,077^b
Onda III	-0,163	0,206
Onda V	-0,108	0,402
Intervalo I-III	0,144	0,264
Intervalo I-V	0,090	0,488
Intervalo III-V	-0,202	0,115

p, nível de significância; r, coeficiente de correlação;

^a p < 0,05;

^b p < 0,1.

Consumo de álcool e de cigarro nas gestantes

A frequência do consumo de álcool e de cigarro foi realizado numa amostra de 609 puérperas. Ingestão significativa de álcool, T-ACE positivo foi referida por 6,4% das gestantes. Outras 72 mulheres, o que representa 11,8%, declaram ter feito algum uso de álcool durante o pré-natal, com resultado do T-ACE igual a 1 (**Figura 13**).

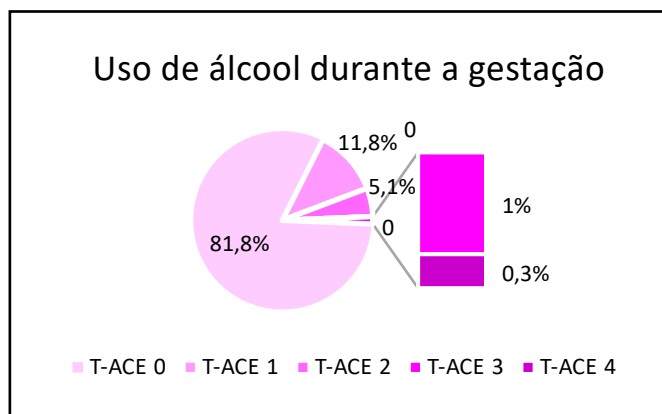


Figura 13 – Distribuição do uso de Álcool durante a gestação (n=609).

Entre as 39 puérperas com T-ACE ≥ 2 , doze também fizeram uso concomitante de cigarro durante o período gestacional e 6 referiram exposição forma passiva ao cigarro. Na **Figura 14** podemos observar a intersecções entre essas puérperas.

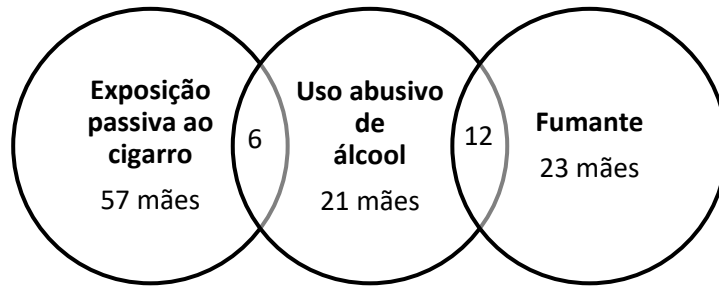


Figura 14 – Relação entre as puérperas expostas a álcool e/ou cigarro durante a gestação.

O estudo da frequência do uso de cigarro constatou que 2,1% das 609 puérperas possuíam dependência elevada a muito elevada (13 mulheres) de acordo com o questionário Fagerström. Além disso, 63 (10,3%) mulheres referiram exposição passiva ao cigarro (**Figura 15**).

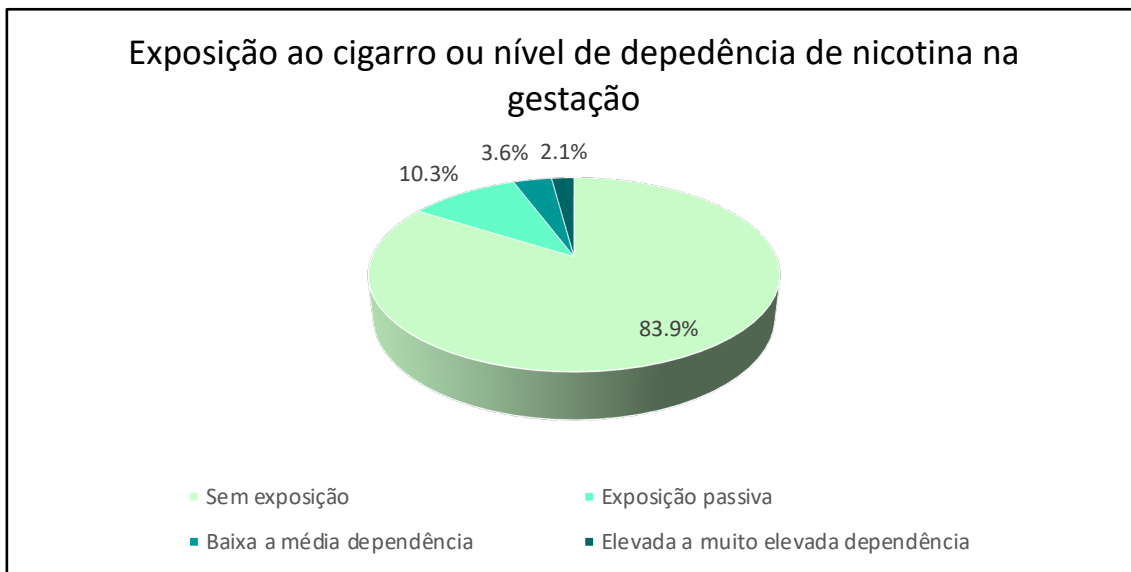


Figura 15 – Distribuição das mães pela exposição ao cigarro ou nível de dependência de nicotina (Teste de Fagerström) na gestação.

Dos 609 RN, 603 foram divididos em 5 grupos conforme caracterização descrita no **Quadro 8**, para que pudessem ser feitas análises das variáveis entre os 4 grupos com exposição diferentes ao álcool e ao cigarro e um grupo controle. Os 6 RN restantes foram desconsiderados por formarem um grupo pequeno em que havia relato de uso de álcool e exposição passiva ao cigarro.

Quadro 8 – Grupos conforme exposição ao álcool e ao cigarro.

Grupo	Caracterização	n
Controle	Não exposto ao álcool ou ao cigarro (ativa ou passiva)	490
Uso de Álcool	Exposta somente ao álcool na gestação	21
Uso de cigarro	Uso somente de cigarro na gestação	23
Exposição Passiva	Exposta de forma passiva ao cigarro, sem uso de álcool.	57
Uso de Álcool e cigarro	Uso concomitante de álcool e cigarro durante a gestação	12

n, número amostral

A **Tabela 15** mostra a comparação entre o grupo Controle e o grupo Uso de álcool. Houve diferença significativa entre: o número de gestações, e o peso do RN ao nascimento. Ambas as variáveis se correlacionaram positiva ao teste de Spearman com a presença do uso abusivo de álcool: $r=0,1$ e $p=0,03$ para o número de gestações e $r=0,9$ e $p=0,04$ mostrando tendência a um maior peso se $T-ACE \geq 2$.

Tabela 15 –Características perinatais dos grupos controle e Uso de Álcool e análise de comparação entre as variáveis descritas.

Dados perinatais	Controle (n=490)	Uso de Álcool (n=21)	<i>p</i>
Idade materna média ± SD	29,9±5,8	31,2±5,1	0,4 ^a
Etnia branca (%)	81,8	85,7	1,0 ^b
Etnia preta ou parda (%)	18,2	14,3	
Saúde suplementar (%)	51,4	71,4	0,08 ^b
SUS (%)	48,6	28,6	
Número de gestações mediana (mínimo- máximo)	2 (1-8)	2 (1-7)	0,03^{a, c}
Número de abortos mediana (mínimo- máximo)	0 (0-4)	0 (0-5)	0,6 ^a
Número de consultas de pré-natal mediana (mínimo- máximo)	10 (4-23)	10 (5-20)	0,6 ^a
Pré-natal de alto risco (%)	2,7	0,0	1,0 ^b
Parto cesárea (%)	92,2	81	0,08 ^b
Parto vaginal (%)	7,8	19,0	
Sexo feminino (%)	49,6	61,9	0,4 ^b
Sexo masculino (%)	50,4	38,1	
Idade gestacional (dias) média ± SD	272,2±7,0	273,4±6,3	0,2 ^a
Peso ao nascer (g) média ± SD	3287±453,8	3502±465,5	0,04^{a, c}
Comprimento (cm) média ± SD	48,4±2,0	49,2±1,9	0,1 ^a
Apgar 1' mediana (mínimo- máximo)	9 (4-10)	9 (7-10)	0,7 ^a
Apgar 5' mediana (mínimo- máximo)	10 (8-10)	10 (7-10)	0,3 ^a
Ferritina (ng/ml) média ± SD	142,7±166,5	126,3±98,6	0,4 ^a
Hematócrito (%) média ± SD	45,6±5,5	45,2±3,8	0,8 ^a

p, nível de significância;

^a Teste t não paramétrico; ^b teste de Fisher;

^c *p*<0,05

Na **Tabela 16** observamos a análise entre os grupos Controle e Uso de Cigarro (n=21).

Tabela 16 – Características perinatais dos grupos controle e Uso de Cigarro e análise de comparação entre as variáveis descritas.

Dados perinatais	Controle (n=490)	Uso de cigarro (n=23)	<i>p</i>
Idade materna média ± SD	29,9±5,8	29,7±5,9	0,9 ^a
Etnia branca (%)	81,8	60,9	0,02^{b,c}
Etnia preta ou parda (%)	18,2	39,1	
Saúde suplementar (%)	51,4	26,1	0,02^{b,c}
SUS (%)	48,6	73,9	
Número de gestações mediana (mínimo-máximo)	2 (1-8)	3 (1-8)	0,0007^{a, c}
Número de abortos mediana (mínimo-máximo)	0 (0-4)	0 (0-4)	0,3 ^a
Número de consultas de pré-natal mediana (mínimo-máximo)	10 (4-23)	9 (4-16)	0,2 ^a
Pré-natal de alto risco (%)	2,7	4,3	0,5 ^b
Parto cesárea (%)	92,2	78,3	0,04^{b,c}
Parto vaginal (%)	7,8	21,7	
Sexo feminino (%)	49,6	56,5	0,5 ^b
Sexo masculino (%)	50,4	43,5	
Idade gestacional (dias) média ± SD	272,2±7,0	271,2±7,8	0,7 ^a
Peso ao nascer (g) média ± SD	3287±453,8	3093±537,2	0,1 ^a
Comprimento (cm) média ± SD	48,4±2,0	47,5±1,8	0,02^{a,c}
Apgar 1' mediana (mínimo-máximo)	9 (4-10)	9 (8-10)	0,2 ^a
Apgar 5' mediana (mínimo-máximo)	10 (8-10)	10 (9-10)	0,7 ^a
Ferritina (ng/ml) média ± SD	142,7±166,5	127,5±73,5	0,7 ^a
Hematócrito (%) média ± SD	45,6±5,5	45,3±4,7	0,8 ^a

p, nível de significância;

^a Teste t não paramétrico; ^b teste de Fisher;

^c *p*<0,05

Houve diferença significativa em relação à cor da pele da gestante, ao tipo de assistência de saúde, ao número de gestação anteriores, ao tipo de parto e ao comprimento

do RN ao nascimento. A resposta “sim” à pergunta “fumou durante a gestação?” correlacionou-se de forma positiva com o número de gestações ($r=0,15$; $p=0,0008$) e de forma negativa com a variável comprimento ao nascer ($r=-0,1$; $p=0,02$).

Devido ao pequeno número amostral deste estudo as análises com a população de puérperas que referiram uso concomitantes de álcool e cigarro não foram realizadas. O grupo Exposição Passiva, quando comparado ao grupo Controle, não apresentou diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis, assim como não houve correlação entre essas e a presença de exposição passiva ao cigarro durante a gestação.

Discussão

Status do ferro e anemia nos RN

Em função da alta prevalência da anemia e suas repercussões para o desenvolvimento embriofetal e as funções celulares do concepto, esforços têm sido realizados para mensurar a real dimensão desse problema (CUSICK, GEORGIEFF, RAO, 2018).

Um estudo global que teve como objetivo avaliar a prevalência de anemia em crianças, gestantes e mulheres não gestantes em 107 países, em dois momentos diferentes, 1995 e 2011, encontrou que 43% das mulheres gestantes eram anêmicas em 1995, com redução dessa taxa para 38% no ano de 2011, sugerindo uma melhora na atenção à saúde da mulher gestante com o passar dos anos, mas ainda de forma insuficiente para solucionar o problema (STEVENS, et al., 2013; WHO, 2015). Estudo realizado nos Estados Unidos entre os anos de 1999 e 2006, encontrou frequência de anemia gestacional de 18%, com aumento da incidência ao longo da gestação, chegando a 29,5% no terceiro trimestre (MEI, et al., 2011). Outro estudo, francês, realizado com 1506 gestantes, encontrou frequência de anemia de 15,8% e de DF de 30,9%, também com aumento progressivo de anemia e DF ao longo da gestação (HARVEY, et al., 2016).

No Brasil a frequência de anemia gestacional é de aproximadamente 28% (SATO, et al., 2015; OLIVEIRA, et al., 2015), superior à frequência encontrada em mulheres fora do período gestacional (18,3%) (BEZERRA, et al., 2018). O presente trabalho, apesar de não avaliar de forma direta a dosagem sérica do hematócrito materno durante o período gestacional, revelou uma frequência de 26,4% de anemia nos RN, reiterando que a anemia no período neonatal ainda é um problema de saúde pública no nosso país e pode refletir a alta porcentagem de anemia gestacional. As frequências de DLF e de DF nos RN sem anemia, encontradas em presente estudo, foram de 29,4% e 0,7%, respectivamente. Assim 30,1% dos RN apresentaram algum grau de deficiência nutricional de ferro durante o período gestacional. Esse dado explicita a necessidade de melhorar o cuidado à gestante durante o pré-natal e manter atenção especial aos RN afetados ao longo dos primeiros anos de vida, visto que a persistência ou não das alterações causadas pela DLF e DF intraútero ainda não está determinada (MONK, et al., 2016; GEORGIEFF, 2017).

Na presente pesquisa foi utilizada a dosagem do hematócrito e da ferritina sérica do cordão umbilical do RN no momento do nascimento para a avaliação da frequência de

anemia e DF na população estudada. É possível extrapolar os resultados sobre os distúrbios nutricionais de ferro do RN para as gestantes, pois a concentração de ferritina sérica materna está associada positivamente, e de maneira significativa, aos estoques de ferro dos RN (MCCARTHY, et al., 2017). Estudos de coorte demonstraram a associação entre o estado de ferro materno e o neonatal, especialmente em mães marcadamente anêmicas ou com reservas de ferro muito baixas (SHAO, 2012).

A anemia materna pode ter diferentes etiologias. Em um documento publicado em 2015, a Organização Mundial da Saúde afirma que até 50% da anemia nas mulheres poderiam ser resolvidas com suplementação de ferro (WHO, 2015). Um trabalho realizado na Suíça mostrou a DF como uma das principais causas de anemia em mulheres, presente em 65% das pacientes anêmicas avaliadas. Além disso, 32,2% das gestantes apresentavam DF sem anemia, reforçando os achados do nosso estudo que apontam para a DF sem anemia como um importante fator a ser considerado durante o cuidado pré-natal. No estudo suíço, a anemia devido a outras causas, que não DF, foi encontrada em 11,8% das gestantes, portanto, outras etiologias também devem ser consideradas (BENCAIOVA, BREYMAN, 2014).

No presente estudo, 29,4% dos RN, sem alteração do hematócrito, apresentavam DLF. Esse dado assume relevância em função de trabalhos que apontam problemas causados pela DLF sem anemia (AMIN, ORLANDO, WANG, 2013; CHOUDHURY, et al., 2015; LOU, et al., 2016), o que pode determinar repercussões negativas neurofisiológicas, cognitivas e comportamentais em longo prazo (RADLOWSKI, JOHNSON, 2013). Por exemplo, lactentes com DF diagnosticada durante o período fetal e neonatal mostraram evidências eletrofisiológicas de memória de reconhecimento auditivo mais pobre aos dois meses de idade, quando comparados a RN com níveis de ferro normais (GENG, et al., 2015), o que é consistente com os efeitos da DF intraútero no desenvolvimento do hipocampo (BARKS, et al., 2018).

Alguns estudos encontraram níveis significativamente menores de ferro sérico em gestantes que tiveram RN com baixo peso, aborto espontâneo ou parto prematuro (RAHMAN, et al., 2016.). Foi demonstrada também redução significativa de anemia, de DF e de baixo peso ao nascer quando foi realizada suplementação desse micronutriente às gestantes (HAIDER, et al., 2013). Estudo realizado na Índia demonstrou alta prevalência de anemia e encontrou que RN de mães não anêmicas, durante o segundo trimestre, apresentavam maior comprimento, peso e perímetro cefálico, quando comparados com aqueles de mães anêmicas. Além disso, RN de mães que eram anêmicas

no terceiro trimestre apresentavam pontuações menores em escalas de neurodesenvolvimento (MENON, SKEAFF, 2016). Esses achados indicam que a anemia pode ter diferentes repercussões, dependendo do período gestacional em que o feto foi exposto à DF. Compreender essas variações é fundamental para as políticas públicas de suplementação e para o cuidado individual da gestante durante o pré-natal (SCHWARZENBERG, GEORGIEFF, COMMITTEE ON NUTRITION, 2018).

Por outro lado, um estudo que acompanhou o desenvolvimento neuropsicomotor de RN de mães anêmicas e não anêmicas durante o primeiro ano de vida não observou diferenças no neurodesenvolvimento entre os dois grupos. Esse trabalho avaliou tanto a dosagem de ferritina materna quanto a do cordão umbilical dos RN e nenhum desses dois parâmetros se correlacionou com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, o que sugere que as evidências sobre o assunto ainda não são definitivas (MIREKU, et al., 2016).

Desde 2014 o PNSF do Ministério da Saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013) preconiza a suplementação de ferro na dose de 40mg de ferro elementar diário para todas as gestantes durante toda a gestação. Apesar dessa recomendação, somente 84,1% das gestantes do presente estudo referiram ter feito uso de sulfato ferroso durante o período gestacional, frente a uma porcentagem de 97,9% de gestantes que realizaram o número mínimo de consultas de pré-natal previstas pelo MS. Essa porcentagem foi superior à encontrada em um estudo realizado em 2007 no Rio Grande do Sul, que mostrou taxa de suplementação de apenas 59% (CESAR, et al., 2013). Portanto, mesmo para aquelas gestantes que realizam o pré-natal com regularidade, a suplementação satisfatória de ferro não tem sido assegurada.

No presente estudo 15,9% das gestantes referiram não ter realizado suplementação de ferro e 48,5% dos RN tinham ao nascimento anemia, DLF ou DF, porcentagem semelhante à encontrada em estudo recente, realizado na China (ZHAO, et al., 2015). Mesmo em países desenvolvidos, gestantes ingerem quantidades variáveis de suplementos de ferro, algumas vezes de forma inadequada para suas necessidades, e estima-se que cerca de 36,8% das gestantes realizem suplementação com doses abaixo de 30mg/dia de ferro elementar (recomendação da OMS: 30-60mg/d). Isso sugere que, mesmo quando realizada, a suplementação pode não ser suficiente para repor as necessidades do período gestacional (CHATTERJEE, et al., 2016).

Por outro lado, os efeitos da suplementação de ferro na gestação ainda são objeto de controvérsia (BRANNON, TAYLOR, 2017; CUSICK, GEORGIEFF, RAO, 2018).

Alguns estudos sugerem que a suplementação universal de ferro para gestantes é uma forma efetiva de prevenir anemia gestacional (PEÑA-ROSAS, et al., 2015) e deva ser ampliada (CESAR, et al., 2013). Outros estudos mostraram que a suplementação de ferro precoce na gestação, independentemente do estado de ferro pré-gravidez foi capaz de determinar aumento de peso dos RN de mulheres que começam a gravidez com DF, embora não tenha feito diferença significativa para gestantes que não eram deficientes em ferro (ARANDA, et al., 2011; SILVA, et al., 2018).

Neste estudo, o fato de RN com anemia (grupo 2) apresentarem média de ferritina mais alta do que aqueles sem anemia (grupo 1), pode ser resultado de valores de ferritina muito altos apresentados por alguns RN do grupo 2. Isso pode ser um alerta para a suplementação indiscriminada de ferro em gestantes (e seus conceptos), que podem ter anemia de causa não ferropriva ou cuja suplementação inadequada resulte em excesso de ferro, o que também acarreta danos ao concepto (ALIZADEH, SALEHI, 2016).

Haider et al. (2015), por outro lado, em revisão da literatura que buscou avaliar os efeitos da suplementação de ferro associada a outros micronutrientes, e também ao ácido fólico, sugerem que essa combinação pode ser mais efetiva para prevenção do baixo peso ao nascer, indicando que as etiologias para deficiência do crescimento intraútero não se limitam à DF (HAIDER, BHUTTA, 2015). Esse fato chama atenção, não somente para as suplementações que já são padronizadas, mas, também, para a discussão da ampliação dessas práticas.

Embora a presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e fumo durante a gestação sejam descritos como fatores de risco para distúrbios na homeostase do ferro e/ou anemia, no presente estudo esses parâmetros não foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem anemia.

A análise mostrou que a ausência de anemia diagnosticada na gravidez determinou menor risco de anemia nos RN, o que enfatiza a necessidade de prevenção da anemia na gestação (de SÁ, et al., 2015; MCCARTHY, et al., 2017). Esse dado deve ser analisado à luz do estudo recente de Miranda et al. (2018), no qual apenas 60% das puérperas relataram de forma fidedigna anemia e/ou uso terapêutico de sais de ferro (MIRANDA, et al., 2018). Outro resultado do presente estudo que pode auxiliar no manejo das gestantes, e que corrobora outros estudos realizados (MEI, et al., 2011), é que maior cuidado deve ser tomado na orientação de gestantes jovens, uma vez que a idade da mãe é um fator de proteção à anemia do RN (MIRANDA, et al., 2018). Quanto ao tipo de parto, como o procedimento de cesárea é indicado para casos específicos que envolvem

situações de risco para a gestante e/ou RN, é esperado número maior de RN com anemia nesse grupo.

Uma fortaleza do presente estudo é o fato de ter sido investigado uma amostra de participantes recrutada diariamente na única maternidade em funcionamento na cidade, responsável pelo nascimento de todos os RN no período de estudo. Além disso, a população estudada pertence a uma região com alto índice de desenvolvimento humano e a maioria apresentou um número mínimo de consultas no pré-natal compatível com o preconizado pelo MS-Brasil, o que permite avaliar a adequação das diretrizes do PNSF, sem que outros fatores decorrentes de baixa taxa de assistência pré-natal ou condições básicas de saúde inadequadas sejam fatores de confusão para a análise.

A prevenção da DF e da anemia ferropriva na infância envolve, entre outras medidas, protocolos de suplementação de ferro para gestantes e lactentes, capazes de garantir adequada adesão dessas populações à suplementação. Por outro lado, avaliar continuamente a efetividade desses protocolos é fundamental para garantir medidas de prevenção e assistência mais adequadas à saúde da gestante e seu concepto.

Ferritina e o BERA

A nutrição é particularmente importante ao longo da gravidez e da infância, que são etapas essenciais para o crescimento do cérebro, formando as bases para o desenvolvimento cognitivo, motor e socioemocional da infância e idade adulta. Dessa maneira, carências nutricionais durante esses períodos da vida têm o potencial de prejudicar a cognição, o comportamento e a produtividade durante os anos escolares e na idade adulta (PRADO, DEWEY, 2014).

O cérebro e o sistema auditivo em formação são particularmente vulneráveis a alterações nutricionais durante a vida fetal e pós-natal precoce especialmente devido ao acelerado processo de crescimento e desenvolvimento neuronal, mielinização e formação da rede sináptica cerebral (GEORGIEFF, 2017). A DF perinatal resulta em deficiência das reações redox do metabolismo energético do hipocampo e do córtex frontal, alteração das concentrações do glutamato e dopamina e do padrão de mielinização neuronal (AMIN, et al., 2010). Em estudos realizados em roedores com DF foram evidenciadas diminuição na síntese de lipídeos da bainha de mielina e de fosfolipídeos, alteração da transcrição de proteínas básicas para a mielinização e alteração na população de células da glia (BADARACCO, SIRI, PASQUINI, 2010).

O presente trabalho mostrou que a DLF determinou um aumento significativo na latência das ondas V e intervalos interpicos I-III, I-V e III-V no BERA, com correlação inversamente proporcional entre as concentrações séricas de ferritina e esses parâmetros.

Em estudos animais a deficiência de ferro sem anemia induzida por restrição de ferro na dieta também determinou diminuição do número de sinapses e diminuição da amplitude das ondas no BERA com aumento da suscetibilidade a perda auditiva induzida por ruído (YU, et al., 2016). Outros estudos em animais também descreveram consequências funcionais significativas na resposta auditiva do tronco encefálico (BERA) relacionadas à deficiência limítrofe de ferro (BEARD, 2007) e, em ratos Long-Evans, a gravidade das alterações no BERA correlacionou-se com o nível de restrição de Fe (GREMINGER, MAYER-PRÖSCHEL 2015). Para testar a hipótese de que a diminuição de ferro do tecido do nervo auditivo é um pré-requisito para a alteração na sua condução, Lee et al. (2012) analisaram o BERA em ratos fêmeas deficientes em ferro e mostraram diminuição significativa na velocidade de condução neuronal aos 40 dias de vida (LEE, et al., 2012). Outros estudos em roedores demonstraram que as alterações neurocognitivas resultantes da deficiência de ferro durante a gravidez e lactação persistem mesmo com a normalização das concentrações de ferro após o desmame (UNGER, et al., 2012)

Estudos em seres humanos também sugerem que a deficiência latente de ferro acarreta prejuízos ao desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes pré-termo e a termo. Tamura et al. (2002) descreveram menor habilidades motoras e desenvolvimento de linguagem aos 5 anos de idade em recém-nascidos com nível sérico de ferritina no quartil inferior, comparados com aqueles com nível de ferritina sérica do cordão acima desse nível (TAMURA, et al., 2002). Em outro estudo, envolvendo bebês a termo de mães diabéticas, lactentes com nível de ferritina baixa no soro de cordão tiveram menor memória de reconhecimento auditivo ao nascimento e menores escores de desenvolvimento psicomotor com idade de 1 ano, em comparação com bebês nascidos com nível de ferritina sérica normal (SIDDAPPA, et al., 2004).

Estudos recentes demonstraram relação entre a DLF e aumento das latências em ondas do BERA. O primeiro estudo comparou 33 RN com ferritina normal e 12 RN com DLF, com idade gestacional ≥ 35 semanas e encontrou latências dos intervalos interpicos III-V e I-V significativamente aumentadas nos indivíduos com DLF, assim como foi demonstrado neste estudo (AMIN, ORLANDO, WANG, 2013). Outro estudo avaliou RN com idade gestacional ≥ 34 semanas e os resultados indicaram maior latência da onda V e dos intervalos interpicos I-V e III-V no grupo com DLF (CHOUDHURY, et al., 2015).

Em um terceiro estudo, Lou et al. (2016) mostraram aumento na latência na onda V e dos intervalos interpico I-V e III-V em lactentes de 3 meses, filhos de mães com anemia detectada durante o parto. Aos 10 meses, lactentes nascidos com deficiência latente de ferro ainda apresentavam diminuição da amplitude da onda V e aumento da latência da onda I (LOU, et al., 2016). Todos os estudos descritos demonstraram alterações no intervalo I-V o que pode significar que toda a via auditiva pode ser acometida quando há deficiência de ferro intraútero.

Não está bem estabelecido o grau de reversibilidade das alterações do BERA secundárias à DLF intraútero (CHOUDHURY, et al., 2015). Como a detecção de DLF no sangue faz supor um estado de deficiência de ferro cerebral anterior, durante o período crítico de desenvolvimento do cérebro, a suplementação de ferro quando a deficiência de ferro já está estabelecida pode não reverter as alterações detectadas (ALGARÍN, et al., 2003). Entretanto faltam estudos que definam o quanto e até quando as alterações causadas pela DLF podem perdurar, assim como os fatores que afetam a reversibilidade das alterações encontradas.

Neste trabalho houve diferença significativa na idade gestacional entre os dois grupos estudados, o que poderia ser fator de confusão para a análise final dos resultados, ainda que todos os RN tenham nascido a termo e a idade gestacional corrigida, assim como a idade pós-natal do RN, no momento de realização do BERA não foram significativamente diferentes. A correlação entre os valores da IG e do BERA (onda V e I-V) mostrou que, mesmo em RN a termo, a idade gestacional influencia os valores do BERA. No entanto este estudo e pesquisas recentes com desenho metodológico similar incluíram RN ≥ 35 semanas (AMIN, ORLANDO, WANG, 2013) ou ≥ 34 semanas (CHOUDHURY, et al., 2015) e comprovaram relação entre a DLF e maiores latências no BERA, após controle da IG como variável.

Utilizou-se neste estudo a concentração de ferritina para definir a DLF, parâmetro utilizado em estudos recentes sobre o tema (AMIN, ORLANDO, WANG, 2013). Embora existam ensaios de ferro mais novos, além da ferritina, esses não foram padronizados para uso em neonatos (SIDDAPPA, et al., 2007) e não estão prontamente disponíveis em nosso meio (CHOUDHURY, et al., 2015).

Uma questão não respondida é se as alterações encontradas na mielinização das vias auditivas são representativas do desenvolvimento da substância branca em outras áreas cerebrais (GENG, et al., 2015; LOZOFF, 2011). Não está claro também se os bebês de risco para deficiência de ferro devem ser avaliados rotineiramente sobre o seu status

de ferro logo após o nascimento (IANNOTTI, et al., 2006). Isso pode ser fundamental para populações em que a deficiência de ferro materna durante a gravidez é muito comum, como na população brasileira. Atualmente a suplementação de ferro não é recomendada para bebês a termo sob aleitamento materno durante os primeiros meses após o nascimento (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; FISBERG, LYRA, WEFFORT (Coord.), 2018) e não há evidências de que a reposição precoce de ferro no período neonatal é capaz de reverter as alterações detectadas no BERA (LOZOFF, et al., 2006; BERGLUND, et al., 2011.).

Uma limitação desta pesquisa é que, como outros estudos observacionais, não foi possível estabelecer uma relação causal entre as alterações do BERA e a deficiência latente de ferro (BLACK, 2012.; GENG, et al., 2015). Mais estudos são necessários para responder a essas questões.

TSH e o BERA

O hipotireoidismo congênito representa um fator de risco para deficiência auditiva e Bruno et al. (2015) mostraram que 25% de crianças com hipotireoidismo congênito detectadas pelo exame de triagem neonatal e adequadamente tratadas apresentavam na adolescência um grau leve e subclínico de deficiência auditiva (BRUNO, et al., 2015). A presença de alterações auditivas significativas em indivíduos com hipotireoidismo congênito evidencia a influência dos HT na embriologia do sistema auditivo, e o período crítico de maturação desse sistema auditivo dependente dos HT situa-se no primeiro e segundo trimestres da gestação (MELSE-BOONSTRA, MACKENZIE, 2013; BRUNO, et al., 2015).

Pardo Campos et al. (2017), em estudo com crianças argentinas portadoras de HC, detectadas pelo programa de triagem neonatal e adequadamente tratadas, mostraram que essas, embora não tivessem deficiência intelectual, apresentavam prejuízos cognitivos leves (PARDO, et al., 2017).

Estudos clássicos também demonstraram que 20% das crianças com hipotireoidismo congênito tinham algum grau de prejuízo auditivo persistente (DEBRUYNE, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, BASTIJNS, 1983; ROVET, et al., 1996), muito acima da prevalência da população geral. Outro estudo realizado com 112 pacientes maiores de 5 anos de idade em seguimento por HC demonstrou maior frequência de alterações nas funções cognitivas como atenção auditiva, figura-fundo e

memória auditiva, relacionadas ao processamento auditivo central (ANDRADE, et al., 2018).

Embora atualmente seja aceito que um nível ótimo de HT seja crítico para o desenvolvimento cerebral nos primeiros 3 anos de vida, faltam estudos de alta qualidade que avaliem o efeito do hipotireoidismo subclínico (HSC) (TSH aumentado com níveis de T4 dentro dos limites de normalidade) no neurodesenvolvimento desse grupo de indivíduos.

A decisão sobre tratar ou não a criança com HSC deve ser tomada após cuidadosa discussão com os pais sobre os riscos e potenciais benefícios do tratamento. Atualmente não há evidências suficientes para recomendar o tratamento na maioria das crianças com HSC nas quais a concentração sérica de TSH é $<10 \mu\text{UI/L}$ e a concentração de T4/ T4 livre é normal. (LAZARUS, 2014). As evidências sobre o comprometimento neuropsicológico e HSC são conflitantes e insuficientes (LAZARUS, 2014). Dois estudos chineses mostraram que um valor de TSH levemente elevado no início da gravidez estava associado a atraso no desenvolvimento intelectual e motor de crianças afetadas (LI, et al., 2010; SU, et al., 2011). Em contraste, outros estudos recentes não encontraram associação entre o TSH pouco aumentado no início da gravidez e o desenvolvimento neuropsicológico dos conceptos (GHASSABIAN, HENRICH, TIEMEIER, 2014).

A avaliação dos níveis de TSH é considerada uma estratégia adequada para detecção do HC primário, pois demonstra alta sensibilidade e especificidade (LÉGER, J. et al., 2014). Os valores de corte do exame de triagem neonatal precisam, porém, ser otimizados, de modo a minimizar a taxa de falsos positivos e ao mesmo tempo manter uma baixa porcentagem de falsos negativos (MENGRELI, et al., 2010), uma vez que a reconvocação para o exame do pezinho determina a necessidade de reavaliação clínica e seguimento, além de ser fonte de stress para os pais (EL-HATTAB, ALMANNAI, SUTTON, 2018). Esses valores necessitam também ser continuamente revisados (KORADA, et al., 2010), uma vez que há dados recentes na literatura mostrando que, mesmo crianças diagnosticadas precocemente com hipotireoidismo congênito e que iniciaram o tratamento no tempo preconizado, apresentam alterações no desenvolvimento neurocognitivo detectadas durante o seguimento clínico (LICHTENBERGER-GESLIN, et al., 2013; LÉGER, et al., 2015; NÚÑEZ, et al., 2017).

Os valores de corte de TSH variam entre os diferentes programas de triagem neonatal e, em alguns estados brasileiros, houve regionalmente uma diminuição dos valores de corte recomendados pelo PNTN para aumentar a sensibilidade do método, o

que resultou na utilização de valores de TSH que variaram de 4,5 a 10 $\mu\text{UI/mL}$. (BOTLER, et al., 2010; BÜYÜKGEBİZ, 2013; BARONE, et al., 2013; JACOB, PETERS, 2015). Silvestrin et al. (2017), em estudo com RN do estado do Mato Grosso, mostraram que um valor de “cutoff” de 5,03 $\mu\text{UI/mL}$ apresentou maior sensibilidade (100%) e especificidade (93,7%) para a detecção de HC, valor bem abaixo do preconizado pelo PNTN brasileiro (SILVESTRIN, LEONE, LEONE, 2017). Outro estudo mostrou que uma porcentagem de RN com valores de TSH abaixo de 10 e com hiperresposta ao teste do TRH tiveram diagnóstico de hipotireoidismo congênito confirmado durante o seguimento (ALTINCIK, et al., 2015). Um trabalho recente realizado no Reino Unido, onde o valor de corte de TSH é de 10 $\mu\text{UI/mL}$, mostrou que 33% dos neonatos com valores entre 8-10 $\mu\text{UI/mL}$ eram portadoras de hipotireoidismo congênito, o que foi confirmado posteriormente (POLLITT, 2016). O conjunto desses dados justifica uma reavaliação dos valores de corte de TSH preconizados atualmente pelo PNTN.

Após revisão bibliográfica, em bases de dados nacionais e internacionais, não foi encontrado artigo recente analisando os resultados do BERA em RN de acordo com os valores de TSH do exame de triagem neonatal, na tentativa de avaliar os efeitos dos diferentes níveis de HT sobre a mielinização do nervo auditivo, que pode ser uma forma objetiva de avaliar o desenvolvimento do SNC. Os RN do presente estudo tinham valores de TSH abaixo do valor de corte para reconvocação no teste de triagem neonatal, que é de 15 $\mu\text{UI/mL}$ no estado de São Paulo e não apresentaram diferença em relação às latências das ondas e intervalos do BERA, quando separados em grupos com TSH maior ou menor que 5 IU/mL, sugerindo que RN com valores abaixo do nível de corte atual (15 $\mu\text{IU/mL}$) não apresentam alterações na maturação do sistema auditivo, no período neonatal.

Como a literatura sugere o limite de 15 dias para o início do tratamento do HC de forma a evitar prejuízos ao SNC, (LÉGER, et al., 2014) foi analisado o grupo de indivíduos que realizou o BERA entre 1 e 15 dias de vida, comparado ao grupo que o realizou entre 16 e 28 dias de vida, divididos por intervalos de TSH (menor igual a 5 $\mu\text{IU/mL}$ e maior que 5 e menor ou igual a 15 $\mu\text{IU/mL}$) e não foi encontrada diferença nos resultados de BERA entre esses grupos. O número pequeno de indivíduos testado pode ter contribuído para os resultados encontrados e foi uma das limitações dessa análise.

Uma das fortalezas deste estudo foi a seleção rigorosa da população amostral, na qual foram excluídos os indivíduos com fatores que poderiam afetar a maturação do sistema auditivo (IRDA, anemia, DF, DLF, uso significativo de álcool ou tabagismo

durante a gestação) e também os RN de mães que fizeram uso de levotiroxina durante a gestação. Além disso, as condições perinatais se mostraram homogêneas entre os grupos avaliados, reforçando o resultado encontrado.

Apesar de não ter sido encontrada correlação significativa entre o valor do TSH e a onda I, o valor de p encontrado foi próximo a 5% (0,077) e a análise por correlação múltipla mostrou influência do TSH sobre os valores dessa onda. A onda I avalia o potencial de ação da parte distal do nervo auditivo (JEWETT, WILLISTON, 1971; SOHMER, et al., 1977) e esse achado pode sugerir que esta seria a área do sistema auditivo mais sensível à falta dos HT no período perinatal.

Outros estudos que buscaram correlacionar o hipotireoidismo com o BERA fora do período neonatal são contraditórios, alguns mostrando aumento da latência de ondas e intervalos interpicos e outros não (ANJANA, et al., 2006; THORNTON, JARVIS, 2008, SHARMA, et al., 2015). Thornton e Jarvis (2008), por exemplo, concluíram em seu estudo que as alterações encontradas no BERA de pacientes hipotireoideos poderia ser justificada pela menor temperatura corporal desses indivíduos, sem relação causal direta com os níveis de hormônios tireoidianos (THORNTON, JARVIS, 2008). Para o HSC estes dados são ainda mais escassos e conflitantes (FIGUEIREDO, CASTRO, 2003; SHARMA, et al., 2015), porém recentemente, foi demonstrado que mulheres adultas com HSC apresentam aumento da latência absoluta das ondas I, III e V no BERA e aumento da latência interpico dos intervalos III-V e I-V, bilateralmente, quando comparadas com controles pareados por idade e sexo (GUPTA, KAITI, GUPTA, 2017). Paladugu et al. (2015) também mostraram comprometimento da função cognitiva em indivíduos de 12 a 45 anos pela análise dos potenciais auditivos evocados, (P300), que apresentaram latência aumentada em pacientes com HSC. O autor concluiu que há poucos trabalhos analisando a função cognitiva de pacientes hipotireoideos através de métodos objetivos, por exemplo, análise dos potenciais evocados, e que mais estudos são necessários para esclarecer o tema (PALADUGU, et al., 2015).

Em uma mini revisão sobre o assunto Prezioso et al. (2018) concluíram que o HC está comprovadamente associado a alterações no neurodesenvolvimento, porém embora muito se saiba atualmente sobre o assunto e tenha se conseguido prevenir sequelas neurológicas graves com o tratamento preconizado, ainda há muitas questões a serem esclarecidas. Dentre essas questões estão o “cutoff” ideal para os valores de TSH dos programas triagem neonatal e a explicação sobre as alterações neurológicas estruturais e funcionais encontradas, mesmo que leves, em pacientes com hipotireoidismo

adequadamente tratados (PREZIOSO, GIANNINI, CHIARELLI, 2018).

Consumo de álcool e de cigarro nas gestantes

O período do pré-natal e puerpério é de fundamental importância para permitir o controle de fatores prejudiciais para a saúde tanto da mulher quanto do concepto (DOMINGUES, et al., 2012). Dentre as medidas preventivas, deve-se realizar o rastreamento do uso do álcool e do cigarro, assim como orientações sobre os riscos desses hábitos durante a gestação (FREIRE, PADILHA, SAUNDERS, 2009).

Neste estudo 6,4% das pacientes possuíam T-ACE ≥ 2 , e 11,8% declaram ter feito algum uso de álcool durante a gestação, T-ACE igual a 1, ou seja, a frequência de uso de bebida alcoólica encontrada nesse estudo foi de 18,2%. Não há consenso sobre a quantidade segura de álcool durante o período gestacional e a recomendação atual é que as mulheres se abstenham totalmente de bebidas alcoólicas durante a gravidez (BAPTISTA, et al., 2017). O Ministério da Saúde Brasileiro recomenda particular abstenção nos três primeiros meses gestacionais.

Baptista et al. (2017) em estudo também realizado no município de São Carlos, com uma amostra de 818 pacientes, encontraram valores similares aos dessa pesquisa, com 7,3% de paciente com T-ACE positivo (T-ACE ≥ 2) e 12,4% com somente um ponto para o questionário T-ACE (BAPTISTA, et al., 2017). A constatação de uma porcentagem constante de mulheres que continuam a usar bebidas alcoólicas durante o período gestacional pode refletir a necessidade de reforço à orientação de abstenção total de álcool na gestação durante o cuidado pré-natal.

A prevalência encontrada nesses estudos de uso de álcool pela população de gestantes torna primordial a compreensão das possíveis consequências dessa exposição para o feto, fundamentando assim políticas de prevenção para a mãe e recém-nascido. Um trabalho realizado por Fish et al. (2016) demonstraram em ratos que a exposição pré-natal ao álcool, apesar de não causar alterações volumétricas no tamanho do cérebro, é capaz de mudar a forma do cerebelo, hipotálamo, corpo estriado e caloso, sendo que essas alterações permanecem durante a adolescência e causam diferenças comportamentais nos ratos afetados (FISH, et al., 2016). Além disso, este e outros trabalhos demonstraram que apenas uma única exposição ao álcool durante o período embriológico é capaz de gerar essas alterações (PARNELL, et al., 2013; LAWRENCE, OTERO, KELLY, 2012; FISH, et al., 2017).

Além das consequências físicas o álcool traz consequências comportamentais associadas e a literatura indica que mães com abuso de álcool durante o pré-natal e puerpério diminuem o vínculo materno e, conseqüentemente, o cuidado com seus filhos (BRANCATO, CANNIZZARO, 2017).

Neste estudo 5,4% pacientes que fizeram uso de bebida alcoólica também estavam expostas ao cigarro de forma passiva e 10,8% fizeram uso de cigarro ativamente durante a gestação. Entre as pacientes que fumaram, 34,3% referiram uso de álcool. Freire et al. (2009) encontraram que 31% das pacientes fumantes de seu estudo fizeram uso concomitante e de bebida alcoólica. Isso demonstra que o grupo de mulheres que faz uso de cigarro merece uma abordagem especial durante o pré-natal, visto que o consumo de bebidas alcoólicas e cigarro parece estar fortemente relacionado (FREIRE, PADILHA, SAUNDERS, 2009). Não foi possível neste trabalho correlacionar o uso de bebida alcoólica durante a gestação com anormalidades da latência do BERA, pois a amostra foi pequena para dar confiabilidade a esse resultado. Simões et al. (2016), em de trabalho de revisão de literatura, encontraram 4 estudos que sugeriram alteração de sincronia neural no BERA de RN cujas mães fizeram uso de álcool, com aumento de latência interpico III-V, ou seja, disfunção envolvendo o complexo olivar superior e lemnisco lateral/colículo inferior (SIMÕES, ZANCHETTA, FURTADO, 2016). Assim, apesar de estudos apontarem para as alterações do álcool no sistema nervoso central, ainda existem poucos trabalhos sobre as alterações auditivas causadas pelo uso do álcool na gestação. Tendo em vista a alta prevalência do consumo de bebida alcoólica, são necessárias mais pesquisas para elucidar as consequências do uso dessa substância sobre o sistema auditivo e a mielinização do SNC.

Em relação a exposição ao cigarro durante o período gestacional, esse valor correspondeu a 16% das gestantes, sendo que 5,7% das mulheres usaram cigarro durante toda a gravidez e 10,3% das gestantes estiveram expostas de forma passiva ao cigarro durante esse período. Esse valor é próximo ao encontrado por Freire et al. (2009), que em uma amostra de 433 mulheres, verificaram prevalência de 5,5% de uso de cigarro (FREIRE, PADILHA, SAUNDERS, 2009). Neste estudo as gestantes que relataram uso de cigarro tiveram maior número de gestações anteriores. Isso pode se dever ao fato das mulheres se sentirem mais seguras em relação a um desfecho favorável, mesmo com o uso do cigarro, reafirmado pela normalidade da prole de gestações anteriores. Os RN dessas mulheres nasceram com comprimento menor quando comparados ao grupo de não fumantes e é sabido que a exposição ao cigarro, mesmo de forma passiva, acarreta

consequências para esses indivíduos. Recente revisão sistemática da literatura cita trabalhos que reafirmam que o cigarro com nicotina prejudica o crescimento e desenvolvimento fetal, resultando em maior frequência de nascimentos prematuros e redução do peso ao nascer, além de aumentar o risco de mortalidade perinatal (FABER, et al., 2017.).

Estima-se que o cigarro seja responsável por 20% de fetos com baixo peso, 8% de partos prematuros e por 5% de todas as mortes perinatais (LEOPERCIO, GIGLIOTTI, 2004). Além dos danos causados pelo uso do cigarro durante a gestação, no período pós-natal a exposição à nicotina ocasiona redução da prolactina, o que interfere na produção do leite materno e sua associação com o álcool pode diminuir os níveis de ocitocina no puerpério imediato (BRANCATO, CANNIZZARO, 2017).

Quanto à exposição passiva ao cigarro a literatura tem apontado possíveis consequências dessa exposição não só durante o período pré-natal, mas também durante o período pós-natal. Talaat et al. (2014) em um estudo retrospectivo correlacionaram perda auditiva com exposição passiva ao cigarro, fruto da ototoxicidade da nicotina sobre as células ciliadas, capaz de determinar vasoespasmos e arteriosclerose dos vasos sanguíneos da cóclea (TALAAT, et al., 2014; DURANTE, et al., 2017). Outro estudo realizado de forma retrospectiva com 9452 crianças na China relacionou a exposição materna à fumaça do tabaco com cardiopatias congênitas, principalmente quando essa exposição aconteceu no primeiro trimestre da gestação. (LIU, et al., 2017.)

Neste trabalho não foi possível correlacionar a exposição ao cigarro, tanto de forma passiva como ativa, a alterações nas ondas e latências interpicos do BERA devido número pequeno de indivíduos nos dois grupos. Porém, vários trabalhos que usaram metodologia semelhante, ou seja, utilizaram o BERA e o EOAE para correlacionar a exposição pré-natal ao cigarro, encontraram resultados que apoiam a hipótese de que a nicotina tem efeitos negativos sobre o aparelho auditivo, tanto diretamente nas células da cóclea, quanto indiretamente através da redução de aporte de oxigênio para o aparelho auditivo (DURANTE, et al., 2011; KORRES, et al., 2007; KATBAMNA, et al., 2013).

Conclusão

A anemia ferropriva ainda é muito prevalente em nosso meio e esta pesquisa aponta a importância de implantar medidas populacionais efetivas, assim como de reavaliar a todo momento as medidas já praticadas, para prevenção e controle dessa

doença nas diferentes fases da vida, como suplementação de ferro durante a gestação, controle das doenças que aumentam o risco de DF durante o período gestacional, e rastreio e tratamento da anemia em qualquer fase da vida, principalmente naqueles indivíduos mais vulneráveis, como RN e gestantes (BHUTTA, et al., 2013).

Assim com outros desenvolvidos sobre o tema, esse estudo assinala para um dano sério e talvez irreversível da deficiência do ferro intraútero, mesmo quanto latente. Ainda que não esteja claro se as alterações encontradas na mielinização das vias auditivas são representativas do desenvolvimento da substância branca em outras áreas cerebrais (GENG, et al., 2015; LOZOFF, 2011), apenas o acometimento neurosensorial da função auditiva já justificaria o investimento na melhor elucidação dessa relação de causa-efeito entre a DLF e o atraso na condução do nervo auditivo, assim como na busca por soluções deste problema. Tendo a DLF se mostrado mais prevalente que a anemia, muitos RN podem estar expostos a um risco de perda do potencial neurocognitivo por uma condição passível de prevenção e facilmente tratável.

Os resultados do presente trabalho podem contribuir também para a discussão dos níveis de TSH adotados pelos programas de triagem neonatal. Os resultados mostraram não existir acometimento do SNC no período neonatal em paciente com triagem hoje considerada negativa. O desenho do estudo e a metodologia empregada para analisar a relação entre os níveis de TSH e o desenvolvimento do SNC através da avaliação da mielinização do nervo auditivo mostrou-se satisfatória e adequada para ser realizada no período neonatal, desde que controlados outros fatores que influenciam a mielinização e o resultado do BERA nesse período. Apesar do número limitado de pacientes avaliados nessa pesquisa, a seleção da amostra colaborou com a relevância do resultado encontrado. Novos estudos como esse são necessários para otimização do diagnóstico e tratamento do HC a fim de se reduzir das alterações neurocognitivas encontradas em paciente adequadamente conduzidos segundo as recomendações atuais.

A compreensão de todas as consequências da exposição ao álcool e ao cigarro durante a gestação sobre o RN também é de fundamental importância, tendo em vista a alta prevalência desse problema. Além disso, estes estudos poderão subsidiar políticas públicas mais eficazes de orientação à população, principalmente às gestantes durante o pré-natal, em relação ao uso de álcool e cigarro e ao cuidado do RN exposto a essas substâncias.

Bibliografia

AHAD, F.; GANIE, S. A. Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. **The Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 14, n. 1, p. 13-7, 2010.

ALGARÍN, C. et al. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. **Pediatric Research**, v. 53, p. 217-23, 2003.

ALIZADEH, L.; SALEHI, L. Is Routine Iron Supplementation Necessary in Pregnant Women With High Hemoglobin? **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 18, n. 1, 2016.

ALTINCIK, A. et al. The Role of Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Management of Hyperthyrotropinemia in Infants. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 7, n. 3, p. 211-6, 2015

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; LAWSON KILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. **Pediatrics**, v. 117, n. 6, p. 2290-303, 2006. Disponível em: site. Acesso em:

AMIN, S. B. et al. In utero iron status and auditory neural maturation in premature infants as evaluated by auditory brainstem response. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, n. 3, p. 377-81, 2010.

AMIN, S. B.; ORLANDO M.; WANG H. Latent iron deficiency in utero is associated with abnormal auditory neural myelination in ≥ 35 weeks gestational age infants. **The Journal of Pediatrics**, v.163, n.5, p. 1267-71, 2013

ANDRADE, C. L. O. et al. Hipotireoidismo congênito como fator de risco para os transtornos do processamento auditivo central. **Revista Paulista de Pediatria**, Epub, 2018. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822018005010102&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 20 dez. 2018.

ANDRADE, G. M. Q. et al. Deficiência auditiva na toxoplasmose congênita detectada pela triagem neonatal. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 1, p. 21-8, 2008.

ANJANA, Y. et al. Functional status of auditory pathways in hypothyroidism: evoked potential study. **Indian journal of physiology and pharmacology**, v. 50, n. 4, p. 341-9, 2006.

ARANDA, N. et al. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. **Early Human Development**, v. 87, n. 12, p. 791-7, 2011.

BADARACCO, M. E.; SIRI, M. V.; PASQUINI, J. M. Oligodendrogenesis: the role of iron. **Biofactors**, v. 36, p. 98-102, 2010.

BAPTISTA, F. L. et al. Prevalência e fatores associados ao consumo de álcool durante a gravidez. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 17, n. 2, p. 281-9, 2017.

BARKS, A. et al. Iron Deficiency Alters the Adult Mouse Hippocampal Transcriptome. **Journal of Nutrition**, v.148, n. 10, p. 1521-8, 2018.

BARONE, B. et al. Evaluation of TSH cutoff value in blood-spot samples in neonatal screening for the diagnosis of congenital hypothyroidism in the Programa Primeiros Passos, IEDE/RJ. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 57-61, 2013.

BASTIAN, T. W. et al. Iron Deficiency Impairs Developing Hippocampal Neuron Gene Expression, Energy Metabolism, and Dendrite Complexity. **Developmental Neuroscience**, v. 38, n. 4, p. 264-276, 2016.

BEARD, J. L.; CONNOR, J. R. Iron status and neural functioning. **The Annual Review of Nutrition**, v. 23, p. 41–58, 2003.

BEARD, J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. **Journal of Nutrition**, v. 137, p. 524S-30S, 2007.

BENCAIOVA, G.; BREYMAN, C. Mild anemia and pregnancy outcome in a Swiss collective. **Journal of Pregnancy**, 2014.

BERGLUND, S. K. et al. Effects of iron supplementation on auditory brainstem response in marginally LBW infants. **Pediatric Research**, v. 70, p. 601-6, 2011.

BERNAL, J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. **Endotext**. South Dartmouth (MA):MDText.com, Inc. 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>>. Acesso em 03 jan. 2019.

BEZERRA, A. G. N. et al. Anemia and associated factors in women at reproductive age in a Brazilian Northeastern municipality. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 2018.

BHUTTA, Z. A. et al. Lancet Nutrition Interventions Review Group, the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? **Lancet**, v. 382, n. 9890, p. 452-77, 2013.

BLACK, M. M. Integrated strategies needed to prevent iron deficiency and to promote early child development. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 26, p. 120-3, 2012.

BOTELHO, M. S. N. et al. Newborn hearing screening in the Limiar Clinic in Porto Velho - Rondônia. Brazilian. **Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 5, p. 605-10, 2010.

BOTLER, J. et al. Neonatal screening – the challenge of an universal and effective coverage. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 2, p. 493-508, 2010.

BRANCATO, A.; CANNIZZARO, C. Mothering under the influence: how perinatal drugs of abuse alter the mother-infant interaction. **Revista de Neurociência**, 2017

BRANNON, P. M.; TAYLOR, C. L. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1327, 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 1161. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hipotireoidismo Congênito. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. **Brasília: Ministério da Saúde**, (Cadernos de Atenção Básica, n. 33), 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações – **Brasília: Ministério da Saúde**, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de atenção básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. **Brasília: Ministério da Saúde**, Brasil, v.1, p. 1-24, 2013.

BRUCKER-DAVIS, F.; SKARULIS, M. C.; PIKUS, A. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone (RTH). **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 81, p. 2768 –72, 1996.

BRUNO, R. et al. Even in the era of congenital hypothyroidism screening mild and subclinical sensorineural hearing loss remains a relatively common complication of severe congenital hypothyroidism. **Hearing Research**, v. 327, p. 43-7, 2015.

BÜYÜKGEBİZ, A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 8-12, 2013.

CASALI, R. L.; SANTOS, M. F. Auditory Brainstem Evoked Response: response pattern of full-term and premature infants. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, n. 6, p. 729-738, 2010.

CBPAI - COMITÊ BRASILEIRO SOBRE PERDAS AUDITIVAS NA INFÂNCIA. Recomendações 01/99 do Comitê Brasileiro sobre Perdas Auditivas na Infância. **Conselho Federal de Fonoaudiologia**, v. 5, p. 3-7, 2000.

CESAR, J. A. et al. Suplementação com sulfato ferroso entre gestantes: resultados de estudo transversal de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 3, p. 729-36, 2013.

CHALAK, S. et al. Establishment of Normative data for Monaural Recordings of Auditory Brainstem Response and its Application in Screening Patients with Hearing Loss: A Cohort Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 7, n. 12, p. 2677-9, 2013.

CHATTERJEE, R. et al. Iron supplement use in pregnancy - Are the right women taking the right amount? *Clinical Nutrition*, v. 35, n. 3, p. 741-7, 2016.

CHOUDHURY, V. et al. Latent iron deficiency at birth influences auditory neural maturation in late preterm and term infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 102, n. 5, p. 1030-4, 2015.

CHRISTENSEN-ADAD, F. C. et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 μ IU/mL have congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, v. 93, n. 6, p. 649-54, 2017.

CHURCH, M. W. et al. Auditory Brainstem Response (ABR) Abnormalities Across the Life Span of Rats Prenatally Exposed to Alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, v. 36, n. 1, p. 83–96, 2012.

COAKLEY, J. C.; KEIR, E. H.; CONNELLY, J. F. The association between thyroid dyshormonogenesis and deafness (Pendred syndrome): experience of the Victorian neonatal thyroid screening program. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 28, p. 398- 401, 1992.

CONE-WESON, B. Prenatal alcohol and cocaine exposure: Influences on cognition, speech, language, and hearing. *Journal of Communication Disorders*, v. 38, n. 38, p. 279–302, 2005.

CUSICK, S. E.; GEORGIEFF, M. K.; RAO, R. Approaches for Reducing the Risk of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction in Children. *Nutrients*, v. 10, n. 2, 2018.

DAVIES, R. A. Audiometry and other hearing tests. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 137, p. 157-76, 2016.

de SÁ, A. S. et al. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutricion Hospitalaria*, v. 32, n. 5, p. 2071-9, 2015.

DEBRUYNE, F.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; BASTIJNS, P. Hearing in congenital hypothyroidism. *Audiology*, v. 22, n. 4, p. 404-9, 1983.

DOMINGUES, R. M. S. M. et al. Avaliação da adequação da assistência pré-natal na rede SUS do Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v. 28, n. 3, p. 425-37, 2012.

DOOM, J. R.; GEORGIEFF, M. K. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood. *Current Pediatrics Reports*, v. 1; n. 4, p. 291-98, 2014.

DU, X.; HAMRE, K. M. Increased Cell Death in the Developing Vestibulocochlear Ganglion Complex of the Mouse After Prenatal Ethanol Exposure. **Teratology**, v. 64, p. 301–10, 2001.

DURANTE, A. S. et al. Effect of passive smoking on auditory temporal resolution in children. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 97, p. 18-23, 2017.

DURANTE, A. S. et al. Maternal smoking during pregnancy: Impact on otoacoustic emissions in neonates. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 75, p. 1093–8, 2011.

DWYER, J. B.; MCQUOWN, S. C.; LESLIE, F. M. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 122, p. 125–139, 2009.

EL-HATTAB, A.W.; ALMANNAI, M.; SUTTON, V. R. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. **Pediatric Clinics of North America**, v. 65, n. 2, p. 389-405, 2018.

ESTEVEES, M. C. et al. Brainstem evoked response audiometry in normal hearing subjects **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 3, p. 420-5, 2009.

FABER, T. et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Public Health**, v. 2, n. 9, p. 420-37, 2017.

FABRI, C. E.; FURTADO, E. F.; LAPREGA, M. R. Consumo de álcool na gestação: desempenho da versão brasileira do questionário T-ACE. **Rev. Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 979-84, 2007.

FERREIRA, L. O. et al. Speech-language pathology manifestations reported by parents of children with congenital hypothyroidism. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 16, n. 3, 2011.

FIGUEIREDO, M. S.; CASTRO, J. R. N. P. Potenciais evocados auditivos precoces. In: Campos CAH de, Costa HOO. **Tratado de otorrinolaringologia**. Editora Roca, São Paulo. p.522, 2003.

FISBERG, M.; LYRA, I.; WEFFORT, V. (Coord.). Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamentos de nutrologia e hematologia-hemoterapia. **Diretrizes**. n. 2, junho 2018. Disponível em: site. Acesso em: 15 abr. 2019.

FISH, E. W. et al. Acute alcohol exposure during neurulation: Behavioral and brain structural consequences in adolescent C57BL/6J mice. **Behavioural Brain Research**, v. 311, p. 70–80, 2016.

FISH, E. W. et al. The enduring impact of neurulation stage alcohol exposure: A combined behavioral and structural neuroimaging study in adult male and

female C57BL/6J mice. **Behavioural Brain Research**, v. 218, p. 173–184, 2017.

FLEMING, R. E. Cord serum ferritin levels, fetal iron status, and neurodevelopmental outcomes: correlations and confounding variables. **The Journal of Pediatrics**, v. 140, n. 2, p. 145-8, 2002.

FREIRE, K.; PADILHA, P. C.; SAUNDERS, C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 7, p. 335-41, 2009.

FREIRE, T. M. et al. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 7, p. 376-81, 2005.

FREZZATO, R. C. et al. Fine motor skills and expressive language: a study with children with congenital hypothyroidism. **Codas.**, v. 9, n. 1, 2017.

GATANU: Grupo de Apoio a Triagem Auditiva Neonatal. Disponível em <<http://www.gatanu.org>>. Acesso em: 24 Nov. 2018.

GENG, F. et al. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. **The Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 6, p. 1226-32, 2015.

GEORGIEFF, M K. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. **Nutrition Reviews**. v. 101, p. 503-8, 2010.

GEORGIEFF, M K. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, p. 614S-620S, 2007.

GEORGIEFF, M K. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. **Biochemical Society Transactions**, v. 36, p. 1267-71, 2008.

GEORGIEFF, M. K. Iron assessment to protect the developing brain. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 106, n. 6, p. 1588S-93S, 2017.

GHASSABIAN, A.; HENRICH, J.; TIEMEIER, H. Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: lessons from the Generation R Study. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 28, n. 2, p. 221-32, 2014.

GREMINGER, A. R.; MAYER-PRÖSCHEL M. Identifying the threshold of iron deficiency in the central nervous system of the rat by the auditory brainstem response. **ASN Neuro**, v. 7, n. 1, 2015.

GROTTO, H. Z. W. Iron physiology and metabolism. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 08-17, 2010.

GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2008.

GUIMARÃES, V. C.; BARBOSA, M. A. Prevalence of auditory changes in newborn in a teaching hospital. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 16, n. 2, p. 179-185, 2012.

GUPTA, S.; KAITI, R.; GUPTA, G. Evaluation of the Female Patients with Subclinical Hypothyroidism by Brainstem Auditory Evoked Potentials: Case-Control Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 6, p. CC13-CC16, 2017.

HAIDER, B. A. et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 21, p. 346: f3443, 2013.

HAIDER, B. A.; BHUTTA, Z. A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. 11, 2015.

HANNOUSH, Z. C.; WEISS, R. E. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 46, n. 2, p.2375-388, 2017.

HARE, D. et al. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 18, p. 5-34, 2013.

HARRISON, P. M.; AROSIO, P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. **Biochim Biophys Acta**, v. 31, n. 1275(3), p. 161-203, 1996.

HARVEY, T. et al. Assessment of iron deficiency and anemia in pregnant women: an observational French study. **Womens Health (Lond)**, v. 12, n. 1, p. 95-102, 2016.

HOOD, L. J. Clinical applications of the auditory brainstem response. **Singular Publishing Group**, 1998.

IANNOTTI, L. L. et al. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. **Am J Clin Nutr.**, v. 84, n. 6, p. 1261-76, 2006.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Brasil cidades: São Carlos/SP**. 2018. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sao-carlos/panorama>>. Acesso em: 10 nov. 2018

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2010: características gerais da população, religião e das pessoas com deficiência**. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/94/cd_2010_religiao_de_ficiencia.pdf>. Acesso em 01 ago. 2018.

JACOB, H.; PETERS, C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus/Guideline. **Archives of Disease in Childhood: Education & Practice**, v. 100, n. 5, p. 260-3, 2015.

JEWETT, D. L.; WILLISTON, J. S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. **Brain**, v. 94, n. 4, p. 681-696, 1971.

JOHNSON, K. R. et al. Hearing impairment in hypothyroid dwarf mice caused by mutations of the thyroid peroxidase gene. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology**, v. 15, n. 1, p. 45-55, 2014.

JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. **Pediatrics**, v. 120, n. 4, p. 898-921, out. 2007.

JONES, K. L. et al. Pattern of Malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. **The Lancet**, v. 1, n. 1, p. 1267-71, 1973.

KABLE, J. A. et al. The impact of maternal smoking on fast auditory brainstem responses. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 31, p. 216–224, 2009.

KATBAMNA, B. et al. Prenatal smoke exposure: Effects on infant auditory system and placental gene expression, **Neurotoxicology and Teratology**, v. 38, p. 61–71, 2013.

KILBERG, M. J. et al. Newborn Screening in the US May Miss Mild Persistent Hypothyroidism. **The Journal of Pediatrics**, v. 192, p. 204-8, 2018.

KINNEY, H. C.; VOLPE, J. J. Myelination Events. **Volpe's Neurology of the Newborn**, v. 6, p. 176-188, 2018.

KORADA, S. M. et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. **Archives of Disease in Childhood**, v. 95, p. 169-73, 2010.

KOROSTYSHEVSKAYA, A. M. et al. Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, 2019.

KORRES, S. et al. Influence of smoking on developing cochlea. Does smoking during pregnancy affect the amplitudes of transient evoked otoacoustic emissions in newborns? **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 71, p. 781- 6, 2007.

KOUKKOU, E. G.; ROUPAS, N. D.; MARKOU, K. B. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. **Minerva Medica**, v. 108, n. 2, p. 136-46, 2017.

LAIN, S. et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? **European Journal of Endocrinology**, v. 177, n. 5, p. D1-D12, 2017.

LAWRENCE, R. C.; OTERO, N. K. H.; KELLY, S. J. Selective effects of perinatal ethanol exposure in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 34, p. 128–35, 2012.

LAZARUS, J. H. Iodine status in Europe in 2014. **The European Thyroid Journal**, 2014.

LEBEL, C.; ROUSSOTTE, F.; SOWELL, E. R. Imaging the Impact of Prenatal Alcohol Exposure on the Structure of the Developing Human Brain. **Neuropsychology Review**, v. 21, p. 102-118, 2011.

LEE, D. L. et al. Iron deficiency disrupts axon maturation of the developing auditory nerve. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 14, p. 5010-5, 2012.

LÉGER, J. et al. Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 81, n. 2, p. 80-103, 2014.

LÉGER, J. et al. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 172, n. 2, p. R67-77, 2015.

LEOPERCIO, W.; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 2, p. 176-85, 2004.

LIANG, K. et al. Neonatal nicotine exposure impairs nicotinic enhancement of central auditory processing and auditory learning in adult rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 857–66, 2006.

LICHTENBERGER-GESLIN, L. et al. Factors Associated With Hearing Impairment in Patients With Congenital Hypothyroidism Treated Since the Neonatal Period: A National Population-Based Study. **Revista de Endocrinologia Clínica e Metabolismo**, v. 98, n. 9, p. 3644–52, 2013.

LIMA, J. P. et al. Os efeitos da polaridade do estímulo nos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 5, p. 725-30, 2008.

LIU, X. et al. Does maternal environmental tobacco smoke interact with socialdemographics and environmental factors on congenital heart defects? **Environmental Pollution**, v. 234, p. 214-22, 2017.

LOU, J. et al. Prenatal Iron Deficiency and Auditory Brainstem Responses at 3 and 10 Months: A Pilot Study. **Hong Kong Journal of Paediatrics**, v. 20, n. 2, p. 71-9, 2016.

LOZOFF, B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. **The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 4, p. 740S-6S, 2011.

LOZOFF, B. et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. **Nutrition Reviews**, v. 64, n. 5, p. S34-S43, 2006.

LU, G. et al. Epigenetic regulation of myelination in health and disease. **European Journal of Neuroscience**, 2019.

MCCARTHY, E. K. et al. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort. **The European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 782-7, 2017.

MEI, Z. et al. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 6, p. 1312-20, 2011.

MELSE-BOONSTRA A, MACKENZIE I. Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review. **Nutrition Research Reviews**, v. 26, n. 2, p. 110-7, 2013.

MELSE-BOONSTRA, A.; MWANGI, M. N. What is causing anemia in young children and why is it so persistent? **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 4, p. 325-327, 2016.

MEMO, L. et al. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnostic tools. **Early Human Development**, v. 89, n. 1, p. S40-S43, 2013.

MENESES-GAYA, I. C. et al. As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 73-82, 2009.

MENGRELI, C. et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, 2010.

MENON, K; SKEAFF, S. Iodine: Iodine Deficiency Disorders (IDD). **The Encyclopedia of Food and Health**, v. 3, p. 437-443, 2016.

MIRANDA, V. I. A. et al. Validade do autorrelato de anemia e do uso terapêutico de sais de ferro durante a gestação: coorte de nascimentos de 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 34, n. 6, 2018.

MIREKU, M. O. et al. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function. **Pediatrics**, v. 138, n. 6, 2016.

MONK, C. et al. Maternal prenatal iron status and tissue organization in the neonatal brain. **Pediatric Research**, v. 79, n. 3, p. 482-8, 2016.

- MOORE, K. L. Embriologia Clínica. 9º Edição. Elsevier, p. 438-40, 2012.
- MOR, I. R.; AZEVEDO, M. F. Emissões otoacústicas e sistema olivococlear medial: pacientes com zumbido sem perda auditiva. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 17, p. :283-92, 2005.
- MORAES, C. L.; REICHENHEIM, M. E. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 695-703, 2007.
- MORTON, C. C.; NANCE, W. E. Newborn hearing screening: a silent revolution. **The New England Journal of Medicine**, v. 18, n. 20, 2151-64, 2006.
- MUÑOZ, P.; HUMERES, A. Iron deficiency on neuronal function. **Biometals**, v. 25, n. 4, p. 825-35, 2012.
- NG, L.; KELLEY, M. W.; FORREST. D. Making sense with thyroid hormone- the role of T(3) in auditory development. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, p. 296-307, 2013.
- NÚÑEZ, A. et al. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 12, p. 1579-87, 2017.
- OLIVEIRA, C. S. et al. "Prevalence of risk indices for hearing loss in 'failure' results of newborn hearing screening/Prevalencia dos indicadores de risco para perda auditiva nos resultados 'falha' da triagem auditiva neonatal." **Revista CEFAC: Atualizacao Cientifica em Fonoaudiologia e Educacao**, v. 17, n. 3, p. 827, 2015.
- OLIVEIRA, H. B. et al. Potenciais evocados auditivos em indivíduos com hipotireoidismo congênito: uma revisão sistemática da literatura científica. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 12, n. 4, p. 486-91, 2013.
- PALADUGU, S. et al. Improvement in subclinical cognitive dysfunction with thyroxine therapy in hypothyroidism: A study from tertiary care center. **The Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 6, p. 829-33, 2015.
- PARDO, C. M. L. et al. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. **Archivos argentinos de pediatria**, v.11, p. 12-17, 2017.
- PARNELL, S. E. et al. Sulik Magnetic resonance microscopy-based analyses of the neuroanatomical effects of gestational day 9 ethanol exposure in mice. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 39, p. 77–83, 2013.
- PAULRAJ, M. P. et al. Auditory evoked potential response and hearing loss: a review. **The Open Biomedical Engineering Journal**, v. 27, n. 9, p. 17-24, 2015.

PECK, J. D. et al. Intrauterine tobacco exposure may alter auditory brainstem responses in newborn. **Acta Obstetrica et Gynecologica**, v. 89, p. 592–6, 2010.

PEÑA-ROSAS, J. P. et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2015.

POLLITT, R. J. Evidence or enthusiasm? Why yields from UK newborn screening programmes for congenital hypothyroidism are increasing. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, n. 2, p. 120-3, 2016.

POSSATO, M.; PARADA, C. M. G. L.; TONETE, V. L. P. Representação de gestantes tabagistas sobre o uso do cigarro: estudo realizado em hospital do interior paulista. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 41, p. 434-40, 2007.

PRADO, E. L.; DEWEY, K. G. Nutrition and brain development in early life. **Nutrition Reviews**, v. 72, p. 267-84, 2014.

PREZIOSO, G.; GIANNINI, C.; CHIARELLI, F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 90, p. 73, 2018.

PUIG-DOMINGO, M.; VILA, L. The implications of iodine and its supplementatin during pregnancy in fetal brain development. **Current Clinical Pharmacology**, v. 8, n. 2, p. 97-109, 2013.

RADLOWSKI, E. C.; JOHNSON, R. W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 23, n. 7, p. 585, 2013.

RAHMAN, M. M. et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 2, p. 495-504, 2016.

RAMEL, S. E.; GEORGIEFF, M. K. Preterm nutrition and the brain. **World Review of Nutrition and Dietetics**, v. 110, p. 190-200, 2014.

RECHIA, I. C. et al. Intensive care unit: results of the Newborn Hearing Screening. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 82, n. 1, p. 76-81, 2016.

ROGERS JM. Tobacco and pregnancy. **Reproductive Toxicology**, v. 28, p. 152–160, 2009.

ROSA, L. A.C. et al. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico: valores de referência em relação à idade. **CoDAS**, v. 26, n. 2, p. 117-121, 2014.

ROVET, J. et al. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. **The Journal of Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. 776-83, 1996.

RUSCH, A. et al. Retardation of cochlear maturation and impaired hair cell function caused by deletion of all known thyroid hormone receptors. **Journal Of Neuroscience**, v. 21, n. 24, p. 9792-800, 2001.

SALAZAR, P. et al. Hypothyroidism and Cognitive Disorders during Development and Adulthood: Implications in the Central Nervous System. **Molecular Neurobiology**, 2018.

SANTOS, J. L., et al. Anemia em crianças de uma creche pública e as repercussões sobre o desenvolvimento de linguagem. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, p. 1-9, 2009.

SATO, A. P. S. et al. Anemia e nível de hemoglobina em gestantes de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, antes e após a fortificação compulsória de farinhas com ferro e ácido fólico, 2003-2006. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 453-464, 2015.

SCHWARZENBERG, S. J.; GEORGIEFF, M. K.; COMMITTEE ON NUTRITION. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. **Pediatrics**, v. 141, n. 2, 2018.

SEIDL, A. H.; RUBEL, E. W. Systematic and differential myelination of axon collaterals in the mammalian auditory brainstem. **Glia**, v. 64, n. 4, p. 487-494, 2016.

SHAO, J. et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. **Journal of Nutrition**, v. 142 n.11, p. 2004-9, 2012.

SHARMA, K. et al. Brainstem auditory evoked potential in clinical hypothyroidism. **Avicenna Journal of Medicine**, v. 5, n. 3, p. 79-82, 2015.

SHARMA, K. et al. Brainstem evoked potential in newly diagnosed patients of subclinical hypothyroidism. **North American journal of medicine & science**, v. 7, n. 4, p. 131-4, 2015.

SHAYEGHI, M. et al. Identification of an intestinal heme transporter. **Cell**, v. 122, p. 789-801, 2005.

SIDDAPPA, A. M. et al. Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. **Pediatric Research**, v. 55, n. 6, p. 1034-41, 2004.

SIDDAPPA, A. M. et al. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. **Neonatology**, v. 92, n. 2, p. 73-82, 2007.

SILVA, D. P. C.; LOPEZ, P. S.; MONTOVANI, J. C. Influence of risk indicators on different Universal Newborn Hearing Screening steps. **Audiology - Communication Research**, v. 21, 2016.

SILVA, E. et al. Absorção Celular de Ferro Pelo Organismo Humano: uma Breve Revisão. **International Journal of Nutrology**, v. 11, p. S24-S327, 2018.

SILVESTREIN, S. M.; LEONE, C.; LEONE, C. R. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. **The Journal of Pediatrics**, v. 93, n. 3, p. 274-280, 2017.

SIMÕES, H. O.; ZANCHETTA, S.; FURTADO, E. F. O que sabemos das alterações auditivas centrais em crianças expostas ao álcool na gestação? Revisão sistemática. **CoDAS**, v. 28, n. 5, p. 640-645, 2016.

SOHMER, H. et al. Cochlear, brain stem, and cortical evoked responses in nonorganic hearing loss. **The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, v. 86, n. 2, p. 227-34, 1977.

SOKOL, R. J.; MARTIER, S. S.; AGER, J. W. The T-ACE questions: Practical prenatal detection of risk-drinking. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 160, p. 863-870, 1989.

SOUZA, L. H. R. F.; SANTOS, M. C.; OLIVEIRA, L. C. M. Padrão do consumo de álcool em gestantes atendidas em um hospital público universitário e fatores de risco associados. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, p. 296-303, 2012.

STARR, A. et al. Development of auditory function in newborn infants revealed by auditory brainstem potentials. **Pediatrics**, v. 60, n. 6 p. 831-9, 1977.

STEVENS, G. A. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. **Lancet Glob Health**, v. 1, n. 1, p. 16-25, 2013.

SUN, W. et al. Neonatal nicotine exposure impairs development of auditory temporal processing. **Hearing Research**, v. 245, p. 58-64, 2008.

SUNDARESAN, S. et al. Thyroid hormone is required for pruning, functioning and long-term maintenance of afferent inner hair cell synapses. **European Journal of Neuroscience**, v.43, n. 2, p. 148-61, 2016.

TALAAT, H. Á. et al. Does passive smoking induce sensorineural hearing loss in children? **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 78, p. 46-49, 2014.

TAMURA, T. et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. **The Journal of Pediatrics**, v. 140, n. 2, p. 165-70, 2002.

THEIL, E. C. Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and in disease. **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 21, p. 12223-33, 2013.

THORNTON, A. R.; JARVIS, S. J. Auditory brainstem response findings in hypothyroid and hyperthyroid disease. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 4, p.786-90, 2008.

TODORICH, B. et al. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. **Glia**, v. 57, p. 467-78, 2009.

UNGER, E. L. et al. Behavior and monoamine deficits in prenatal and perinatal iron deficiency are not corrected by early postnatal moderate-iron or high-iron diets in rats. **Journal of Nutrition**, v. 142, n. 11, p. 2040-49, 2012.

VAN DOMMELEN, P. et al. Neonatal Hearing Screening Working Group. Risk indicators for hearing loss in infants treated in different Neonatal Intensive Care Units. **Acta Paediatrica**, v. 99, n. 3, p. 344-9, 2010.

VOS, B. et al. Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors. **BMC Pediatrics**, v. 15, p. 160, 2015.

WEITZMAN, M. et al. Maternal Prenatal Smoking and Hearing Loss Among Adolescents, **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 139, p. 669-77, 2013.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global prevalence of anaemia in 2011. **Geneva: World Health Organization**, 2015.

WOLFF, R. et al. Hearing screening in newborn: systematic review of accuracy, effectiveness, and effects of interventions after screening. **Archives of Disease in Childhood**, v. 95, p. 130–5, 2010.

YU, F. et al. Low Iron Diet Increases Susceptibility to Noise-Induced Hearing Loss in Young Rats. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. 456, 2016.

ZHANG, L. et al. Tabagismo materno durante a gestação e medidas antropométricas do recém-nascido: um estudo de base populacional no extremo sul do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, p. 1768-76, 2011.

ZHAO, G. et al. Prenatal Iron Supplementation Reduces Maternal Anemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anemia in a Randomized Clinical Trial in Rural China, but Iron Deficiency Remains Widespread in Mothers and Neonates. **Journal of Nutrition**, v. 145, n. 8, p. 1916-23, 2015.

Anexos

Anexo 1 – Instrumentos de coleta de dados

Formulário de registro de pacientes

Formulário de registro nº: _____ SUS () UNIMED () Data do
Questionário: __/__/__ Data de Nascimento: __/__/__ Tel para contato:
Nome: _____ Idade:
Quem respondeu este questionário? Mãe() Pai() Outro() _____

Dados referentes à Gestação:

Mãe: G P A Onde o pré-natal foi realizado? _____ Nº de consultas
pré-natal ____ Fez uso de Sulfato Ferroso? N() S ()

Posologia: _____

Usou alguma medicação durante a gestação? N () S ().

Qual? _____ Quais
intercorrências ocorreram na gestação? () Anemia () Hipertensão Arterial ()
Diabetes Mellitus () Restrição de Crescimento Uterino () Outras.

Exames realizados no pré-natal (ex.: Sorologias, hemograma, glicemia e ou GTT,
ultrassonografias):

Antecedentes Patológicos Familiares:

Existe história de doença tireoidiana na família? N () S ()

Quem? _____

Mãe ou pai tem doença tireoidiana ou fazem uso de medicação que afeta a função
tireoidiana? N () S ()

Qual? _____

Mãe ou pai realizaram cirurgia de tireoide? N () S () Qual?

Existe história de surdez? N () S ()

Quem? _____

Qual foi o resultado do exame do pezinho dos irmãos do RN?

Dados do parto:

IG: _____ semanas (cálculo por DUM e/ou US) Tipo de parto: C() V() Fórceps ()

Apgar score: __ __ __ Peso ao nascer: _____ g Comprimento ao nascer: _____ cm

Intercorrências no parto: Sim() Não (). Quais? _____

Dados referentes ao RN:

Alterações no exame físico referidas pelo pediatra que realizou o primeiro exame?

N () S () Qual os diagnósticos? _____

Capurro: Sexo: F() M () Cor/etnia: _____ Data Alta RN (dias pós parto):

Intercorrências: Sim() Não (). Quais

Resultado dos exames:

Hematócrito: Ferritina Sérica: Laudo do EOEA: Laudo do BERA:

Estrutura e pontuação do questionário T-ACE.

T-ACE: Tolerance, Annoyed, Cut Down e Eye-opener

T – Qual a quantidade que você precisa beber para se sentir desinibida ou “mais alegre”? (avaliar conforme número de doses-padrão)

Não bebo – 0 ponto

Até duas doses – 1 ponto

Três ou mais doses – 2 pontos

A – Alguém tem lhe incomodado por criticar o seu modo de beber?

Não – 0 ponto

Sim – 1 ponto

C – Você tem percebido que deve diminuir seu consumo de bebida?

Não – 0 ponto

Sim – 1 ponto

E – Você costuma tomar alguma bebida logo pela manhã para manter-se bem ou para se livrar do mal-estar do “dia seguinte” (ressaca)?

Não – 0 ponto

Sim – 1 ponto

Avaliação do uso do cigarro

Teste de Fagerström

1.Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro? Dentro de 5 minutos (3)

Entre 6 e 30 minutos (2)

Entre 31 e 60 minutos (1)

Após 60 minutos (0)

2.Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas, etc? Sim (1)

Não (0)

3.Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação? O primeiro da manhã (1)

Outros (0)

4.Quantos cigarros você fuma por dia? Menos de 10 (0)

De 11 a 20 (1)

De 21 a 30 (2)

Mais de 31 (3)

5.Você fuma mais frequentemente pela manhã? Sim (1)

Não (0)

6.Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo? Sim (1)

Não (0)

Grau de Dependência:

0 – 2 pontos = muito baixo 3 – 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6– 7 pontos = elevado

8 – 10 pontos = muito elevado

Questionário sobre uso de cigarro na gestação e exposição passiva ao cigarro:

1- Nos seis meses anteriores a gestação você fumava cigarros? () Sim () Não

2- Quantos por dia?

.....

3- Você usou cigarro durante a gestação? () Sim () Não

4- Caso a primeira resposta seja sim.

No Primeiro Trimestre? () Sim () Não Quantos?.....

No Segundo Trimestre? () Sim () Não Quantos?.....

No Terceiro Trimestre? () Sim () Não Quantos?.....

5- Na sua casa, algum dos moradores fuma no mesmo cômodo que você? () Sim

() Não