



Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo

Amélia Moreira¹, Joana Neves¹, Laura Vilarinho², R. Vaz Osório², Pedro Oliveira³, Maria José Costeira¹

1 - UCIN Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães

2 - Centro de Genética Jacinto Magalhães, Porto

3 - Instituto de Ciências da Vida e Saúde (ICVS), Universidade do Minho, Braga

Resumo

Introdução. A hipotiroxinemia é a disfunção tiroideia mais frequente em recém-nascidos prematuros e foi implicada em défices do neurodesenvolvimento e aumento da morbimortalidade perinatal. Pode ser definida por níveis sanguíneos de tiroxina total (T4T) dois desvios-padrão (DP) abaixo da média, ou abaixo de um limiar de 6 µg/dL, com tirotrópina (TSH) normal ou baixa.

Objetivos. Determinar a prevalência da hipotiroxinemia e correlacioná-la com a morbidade neonatal durante as primeiras semanas de vida.

Métodos. Estudo retrospectivo que incluiu os neonatos consecutivos com peso de nascimento ≤ 1500 g e/ou idade gestacional ≤ 30 semanas, de Janeiro de 2006 a Setembro de 2007. Foram excluídos os nados em outras instituições ou falecidos antes dos três dias de vida. Foram analisados os processos clínicos. O rastreio metabólico (incluindo TSH e T4T) foi efetuado ao 3º e ao 15º dia de vida.

Resultados. Foram incluídos 38 recém-nascidos (idade gestacional: 28 ± 2,3 semanas, peso ao nascimento: 1133 ± 254 gramas). Os valores de T4T (no 3º dia) foram de 5,53 ± 3,17 µg/dL e correlacionaram-se positivamente com a idade gestacional e peso. Não se encontrou correlação com a TSH. No 3º dia de vida, 60,5% dos recém-nascidos apresentaram T4T < 6 µg/dL, com TSH normal ou baixa. Em relação ao resto da amostra, os prematuros com valores mais baixos de T4T evidenciaram diferenças significativas quanto a períodos de internamento mais longos, ventilação durante mais tempo e mais alterações na ecografia transfontanelar.

Conclusões. Encontrou-se elevada prevalência de hipotiroxinemia em prematuros e associação com pior prognóstico neonatal. Assim, impõe-se a necessidade de estudos mais alargados e da avaliação sistemática da função tiroideia, por exemplo pela repetição do rastreio às duas semanas de vida.

Palavras-Chave. hipotiroxinemia, prematuridade, morbidade neonatal, rastreio neonatal

Acta Pediatr Port 2010;41(3):117-21

Hypothyroxinemia in preterm newborns

Abstract

Background. Hypothyroxinemia is the most common thyroid dysfunction in preterm babies and it has been linked to neurodevelopmental deficits and increased perinatal mortality and morbidity. It can be defined as blood total thyroxine (TT4) levels below two standard deviations (SD) under the mean, or under a cut-off value of 6 µg/dL, with normal or low thyrotropin (TSH).

Aims. Assess the prevalence of hypothyroxinemia and correlate it to neonatal morbidity during first weeks of life.

Methods. Retrospective study including consecutive neonates with birth weight ≤ 1500 g and/or gestational age ≤ 30 weeks, between January 2006 and September 2007. We excluded those born in other institutions or deceased before 3 days of life. Clinical data recorded were analysed. Metabolic screening (including TSH and TT4) was performed at day three and day fifteen.

Results. Were enrolled 38 newborns (gestational age: 28 ± 2.3 weeks, birth weight: 1133 ± 254 grams). TT4 levels (on day 3) were 5.53 ± 3.17 µg/dL. TT4 correlated positively with gestational age and birth weight but not TSH. TT4 levels < 6 µg/dL, with normal or low TSH, were found in 60.5% of the babies in day three. Comparing with the others, preterm infants with lower levels of TT4, had significantly longer periods of hospitalization, more days in ventilation and more cerebral US scan abnormalities.

Conclusions. We found high prevalence of hypothyroxinemia of prematurity and association with bad neonatal prognosis. So a sufficiently powered study is required and also routine assessment of preterm thyroid function, for example by the recall of a second screening at two weeks of life.

Key words. hypothyroxinemia, prematurity, neonatal morbidity, neonatal screening

Acta Pediatr Port 2010;41(3):117-21

Recebido: 29.03.2009

Aceite: 06.05.2010

Correspondência:

Amélia Moreira
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN)
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar Alto Ave (CHAA) - Guimarães
ameliamoreira@iol.pt

Introdução

A hipotiroxinemia da prematuridade é a disfunção tiroideia mais frequente em recém-nascidos pré-termo^{1,2}, com uma prevalência superior a 50% em neonatos com idade gestacional ≤ 30 semanas. Pode definir-se por níveis de tiroxina total no sangue (T4T) dois desvios-padrão (DP) abaixo da média, por um valor limiar de $6 \mu\text{g/dL}$, com tirotrópina (TSH) normal ou baixa^{1,3}, ou ainda por um valor sérico de T4L (tiroxina livre) abaixo de 40 nmol/L . Inicialmente foi interpretada como uma situação fisiológica. Todavia, verificou-se posteriormente que as crianças prematuras exibiam níveis mais baixos de T4T do que os fetos com a mesma idade gestacional (IG)⁴.

A tiróide fetal só inicia actividade significativa pelas 20 semanas de gestação pelo que, até essa altura, as hormonas tiroideias disponíveis para o feto são de origem materna: a tiroxina (atravessando a placenta) é a maior fonte de triiodotironina (T3) cerebral fetal. Esta contribuição prolonga-se até ao final da gestação sendo que a T3 fetal permanece baixa até às 26-30 semanas, devido à imaturidade da enzima 5'-iodotironina desaminase tipo I (que converte T4 em T3) e à elevada actividade da enzima 5'-iodotironina desaminase tipo III (que inactiva a T4 e T3). Após o nascimento, nas gestações de termo, aproximadamente cerca de 30 minutos após a laqueação do cordão umbilical, surge um pico de TSH ao qual se segue um de T4T; nos prematuros, particularmente abaixo das 30 semanas, isto não se verifica, podendo não haver pico de TSH (ou só um discreto aumento) e os níveis de T4T em vez de aumentarem, diminuir. Esta hipotiroxinemia correlaciona-se directamente com a IG e com o peso de nascimento, sendo tanto mais acentuada quanto menor estes forem, exibindo nadir por volta do 7°-10° dia de vida⁴. Este período de T4T baixa dura cerca 6-8 semanas, e resolve espontaneamente, sendo a sua etiologia multifactorial¹⁻⁴: os neonatos demasiado prematuros carecem, subitamente, do contributo materno de hormonas tiroideias numa fase em que ainda não possuem uma maturação completa do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide e do metabolismo das hormonas tiroideias, adicionando-se as elevadas necessidades neonatais em tiroxina e iodo^{1,3}, para além de habitualmente se encontrarem gravemente doentes e de necessitarem de fármacos que são depressores da função tiroideia, como é o caso da dopamina, glicocorticóides, indometacina, diuréticos e fenobarbital⁴.

A duração e a intensidade da hipotiroxinemia da prematuridade são proporcionais às suas consequências em termos de prognóstico neonatal imediato e a longo prazo. Níveis baixos de T4T estão assim associados a maior mortalidade, mais doença respiratória, maior incidência de hemorragia cerebral e leucomalácia periventricular, e perturbações do desenvolvimento a longo prazo¹⁻⁶. A suplementação com L-tiroxina dos prematuros ainda não é consensual: em alguns estudos mostrou-se benefício na sua utilização em prematuros com menos de 27 semanas mas os resultados não são concordantes pelo que, as orientações terapêuticas actuais não recomendam a suplementação de neonatos com tiroxinemia baixa e TSH normal⁶⁻¹³.

O objectivo foi determinar a prevalência da hipotiroxinemia e correlacioná-la com a morbidade neonatal a curto prazo. Para tal seleccionámos o grupo e o período de maior risco (peso de nascimento $\leq 1500 \text{ g}$ e/ou IG ≤ 30 semanas, nas primeiras duas semanas de vida).

Métodos

Efectuámos estudo prospectivo histórico (retrospectivo) descritivo com consulta dos processos clínicos dos neonatos com peso de nascimento $\leq 1500 \text{ g}$ e/ou IG ≤ 30 semanas, internados consecutivamente numa unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) de nível III, de 1 de Janeiro de 2006 a 30 de Setembro de 2007. Foram definidos como critérios de exclusão: a presença de malformações congénitas major, cromossomopatias, mãe com doença tiroideia e recém-nascidos com disfunção tiroideia congénita e ainda, o nascimento em outras instituições ou falecimento antes do 3° dia de vida. Assim, de 46 casos iniciais, foram excluídos 8 (dois por terem nascido noutra hospital e seis falecidos antes que pudessem ser feitas as determinações da tiroxina), ficando a amostra reduzida a 38 recém-nascidos.

O rastreio do hipotiroidismo congénito em Portugal é efectuado pela medição da TSH em papel de filtro, com sangue colhido entre o 3° e 5° dia de vida. Desde há cerca de 3 anos o teste é repetido, nesta UCIN, no fim da segunda semana, em todos os prematuros com IG ≤ 30 semanas, sendo também medidos os níveis de T4T. Assim, utilizámos as concentrações de T4T e TSH obtidas por eluição a partir do papel de filtro do rastreio universal de doenças metabólicas (“Diagnóstico Precoce”), fornecidas pelo Centro de Genética Médica (CGM) Jacinto Magalhães, do Porto. Os doseamentos da TSH e da T4T são efectuados no CGM pelo método DELFIA® Neonatal (imunofluorescência) num aparelho PerkinElmer® (Zaventem, Bélgica).

Foi estudada a relação entre a T4T e algumas variáveis: sexo, IG, peso de nascimento, ocorrência de trabalho de parto, tipo e causa do parto, patologia materna (diabetes gestacional, pré-eclâmpsia), corticoterapia pré-natal, índice de Apgar e CRIB (*Clinical Risk Index for Babies*), duração do internamento, da ventilação invasiva e da nutrição parentérica, ganho ponderal, administração de surfactante, dependência de oxigenoterapia ao 28° dia de vida (displasia broncopulmonar- DBP), persistência do canal arterial (PCA), hipotensão, suporte inotrópico, alterações da ecografia transfontanelar e destino. A PCA foi definida com base em dados clínicos e ecocardiográficos. Foram determinados os valores de T4T no 3° dia de vida (T4TD3) e no 15° dia (T4TD15). Devido a dificuldades técnicas (não eluição completa do papel de filtro), em 12 recém-nascidos incluímos apenas os valores de T4TD3.

Os neonatos foram classificados como tendo hipotiroxinemia se o valor de T4T estivesse abaixo de $6 \mu\text{g/dl}$ com TSH normal ou baixa (nos primeiros dias os valores normais de TSH situam-se entre 1,3 e $10 \mu\text{U/mL}$; habitualmente não superiores a $20 \mu\text{U/mL}$)¹⁻³.

Os dados recolhidos estão expressos sob a forma de valores de média \pm DP. A correlação entre as variáveis foi calculada usando o coeficiente de Pearson, com distribuição normal dos

valores. Toda a análise estatística foi efectuada em SPSS (*Statistical Program for the Social Sciences*) para Windows, versão 15.0 (Chicago, IL). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram incluídos neste estudo 38 neonatos: IG $28 \pm 2,3$ semanas e peso de nascimento 1133 ± 254 gramas; 57,9% do sexo masculino e 42,1% do sexo feminino. No Quadro I encontram-se expostos os dados antenatais desta população.

Quadro I – Variáveis antenatais dos recém nascidos em estudo

Variável	n (%)
Nascimento após trabalho de parto	13 (34,2%)
Parto por cesariana	34 (89%)
Parto pré-termo por causa materna identificada	11 (28,9%)
Parto pré-termo por causa fetal identificada	15 (39,5%)
Causa desconhecida de parto pré-termo	12 (31,6%)
Corticóides pré-natais	29 (76,3%)
Diabetes gestacional	1 (2,6%)
Pré-eclâmpsia materna	5 (13,2%)

Todos os recém-nascidos foram submetidos a rastreio endócrino-metabólico no 3º dia de vida mas apenas 26 foram sujeitos a dois (no dia 3 e dia 15 de vida): os valores de T4T foram respectivamente $5,53 \pm 3,17$ e $5,32 \pm 2,40$ $\mu\text{g/dL}$; os valores da TSH foram respectivamente $1,43 \pm 0,84$ e $1,58 \pm 1,01$ $\mu\text{U/mL}$. A variação de D3 para D15 não tem significado estatístico. Obtiveram-se valores de T4TD3 e T4TD15 < 6 $\mu\text{g/dl}$, em 60,5% e 69,6% dos prematuros, respectivamente.

A duração do internamento oscilou entre os 8 e os 210 dias ($53,69 \pm 38,67$), mediana 45,5 dias. Vinte e oito crianças (73,7%) tiveram alta; 15,8% (6) foram transferidas para outra instituição; 5,3% (2) faleceram. Duas crianças ainda estavam internadas na UCIN aquando do processamento estatístico.

Os níveis de tiroxina e tirotropina não variaram significativamente com a corticoterapia pré-natal, a ocorrência de trabalho de parto ou cesariana.

Utilizando os valores obtidos em D3, a T4T correlacionou-se positivamente com a IG e o peso de nascimento, mas não com a TSH. A correlação entre a IG e a T4TD3 era forte (71,2%): calculámos um aumento na T4T de 0,986 $\mu\text{g/dL}$ por semana de gestação (Figura 1). Determinámos também uma correlação positiva entre o peso de nascimento e T4T em D3 (45,5%) – a T4T aumentou 0,006 $\mu\text{g/dL}$ por grama. Não se encontrou variação significativa com o sexo.

A correlação entre o índice de Apgar (7 or ≥ 7) e T4T foi quase significativa ($p=0,058$). No que diz respeito ao CRIB, observou-se que os valores mais altos se associaram a níveis de T4T mais reduzidos (- 54,8%). Globalmente, os recém-nascidos pré-termo com morbilidade mais elevada (necessidade de surfactante ou inotrópicos, evolução para DBP, PCA, hipotensão, convulsões e alterações na ecografia transfontanelar) foram aqueles que apresentaram valores significativamente mais baixos de T4T, como podemos ver no Quadro II.

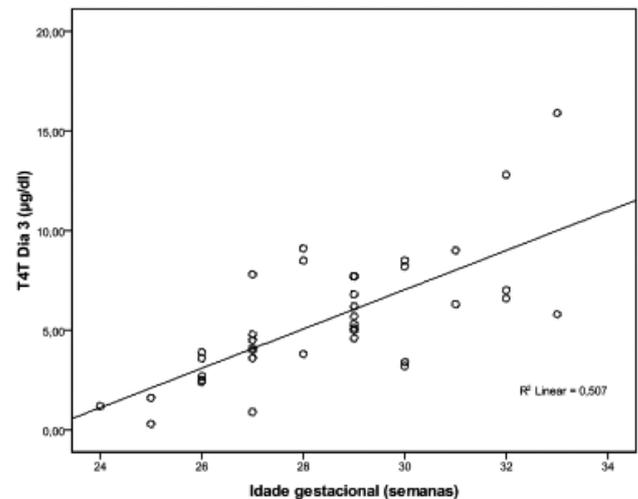


Figura 1 – Correlação entre tiroxina total (T4T) e idade gestacional

Quadro II – Comparações das concentrações de tiroxina total (T4T) nos prematuros consoante a morbilidade

	SIM T4T dia 3 ($\mu\text{g/dL}$)	NÃO T4T dia 3 ($\mu\text{g/dL}$)	t	valor p
Surfactante	$4,56 \pm 2,43$ (n=27)	$7,91 \pm 3,61$ (n= 11)	-3,34	0,002
DBP	$3,70 \pm 2,95$ (n=9)	$6,10 \pm 3,06$ (n=29)	-2,07	0,046
PCA	$3,84 \pm 2,40$ (n=18)	$7,04 \pm 3,04$ (n=20)	-3,57	0,001
Hipotensão	$4,70 \pm 3,32$ (n= 23)	$6,79 \pm 2,53$ (n= 15)	-2,07	0,045
Inotrópicos	$4,65 \pm 3,39$ (n=22)	$6,73 \pm 2,45$ (n=16)	-2,08	0,044
Anomalias da eco TF (grau I-IV)	$2,67 \pm 1,88$ (n=9)	$6,42 \pm 2,97$ (n=29)	-3,56	0,001
Convulsões	$2,79 \pm 1,48$ (n=7)	$6,15 \pm 3,13$ (n=31)	-2,75	0,009

DBP – Displasia bronco pulmonar; PCA – Persistência do canal arterial; Eco TF – Ecografia transfontanelar

Relativamente aos parâmetros anteriores e à TSH não foram encontradas diferenças significativas.

Vinte e um prematuros (56,8%) necessitaram de ventilação invasiva e 35 de nutrição parentérica. Como se pode ver na Figura 2, os níveis de T4T correlacionaram-se negativamente com o número de dias de ventilação invasiva (correlação de - 67%) e com a duração da alimentação parentérica (correlação de -54%), sendo para ambas $p < 0,01$.

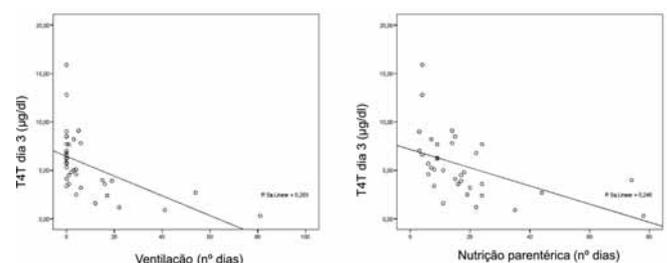


Figura 2 – Duração da nutrição parentérica e da ventilação em relação aos níveis de tiroxina total (T4T). À esquerda: relação entre a ventilação e a T4T; à direita: relação entre a nutrição parentérica e T4T.

Observou-se tendência para uma correlação negativa entre T4T e a duração do internamento, mas sem alcançar o significado estatístico; no que concerne ao ganho ponderal (< 20 g/dia e > 20 g/dia, durante as primeiras semanas de vida) não houve diferença significativa. Os dois recém-nascidos falecidos eram do sexo masculino (26 e 24 semanas de IG; 940 e 770 gramas de peso de nascimento) e apresentavam os seguintes valores de T4T, respectivamente: T4TD3 3,9 µg/dl, T4TD15 4,0 µg/dL; e T4TD3 1,2 µg/dL, T4TD15 2,3 µg/dL.

Discussão

As consequências da hipotiroxinemia da prematuridade têm ganho ênfase clínico progressivo e, consequentemente, têm aumentado os estudos científicos relacionados; de situação supostamente fisiológica passou a situação patológica perante a associação entre níveis baixos de T4T e mau prognóstico³. A explicação poderá estar relacionada com o facto da homeostase tiroideia controlar a produção de surfactante pulmonar, a motilidade gastrointestinal, a função cardíaca e a maturação óssea, sendo também determinante para a mielinização. A própria definição de hipotiroxinemia varia um pouco entre os autores, sendo que recentemente estarão a convergir para um valor limiar de T4T < 4 µg/dL¹¹, embora isto ainda não seja consensual.

A incidência de hipotiroxinemia no nosso estudo foi de cerca de 60%, tendo-se observado correlação positiva entre o nível de tiroxina e a IG, bem como correlação negativa com a morbidade perinatal, o que corrobora com a literatura^{12,14,15}. Pudemos verificar que a duração prolongada da ventilação mecânica e nutrição parentérica, terapêutica com surfactante, evolução para DBP, presença de PCA, suporte inotrópico, hipotensão, hemorragia cerebral e convulsões foram mais frequentes em neonatos com valores de tiroxina mais baixos. Estes achados são consistentes com investigações prévias: os valores de T4T foram mais reduzidos em prematuros com doença grave, mas não os valores de TSH, tal como referido por Simpson *et al*¹⁴; Williams *et al* referem que os níveis de tiroxina associaram-se negativamente com a PCA, a dependência de oxigénio, uso de dopamina e hemorragia intraventricular¹⁵. Kantor *et al* (estudo de 2003) mostraram que, quer os níveis de T4T quer os de TSH se encontravam diminuídos na admissão à UCIN dos recém-nascidos de muito baixo peso que morreram ou desenvolveram hemorragia intraventricular grave¹⁶. O estudo THORN (*Thyroid Hormone Replacement in Neonates*) demonstrou que níveis baixos de hormonas tiroideias em recém-nascidos pré-termo estão associados a mortalidade mais elevada e maior gravidade da doença pulmonar¹². De referir que Lim *et al* verificaram que, tal como os prematuros, os neonatos de termo doentes desenvolvem hipotiroxinemia transitória¹⁷.

Nos prematuros com IG muito baixa os valores de tiroxina diminuem durante as duas primeiras semanas de vida¹⁸. Nós também verificámos essa tendência embora não tenha sido significativa. Note-se portanto que, a repetição do doseamento em D15 não foi arbitrária: a escolha deveu-se ao conhecimento da evolução natural da concentração de hormonas tiroideias, estando ainda em conformidade com outros trabalhos de investigação.

No nosso estudo confirmou-se a associação entre o uso da dopamina e níveis de T4T reduzidos. Estudos prévios sugeriram que a perfusão de dopamina reduz a TSH e a T4 nos recém-nascidos muito baixo peso e, que esse efeito parece ser dose-dependente^{9,11,15,19}.

Apesar da hipotiroxinemia se associar a maior morbidade neonatal e incapacidade a longo prazo, não é consensual que seja a causa ou meramente associação^{8,9,11,12,14,15,20}. Igualmente não é consensual a suplementação dos prematuros com hormonas tiroideias (van Wassanaer *et al* só mostraram existir benefício nos prematuros com menos de 27 semanas¹³), nem o regime (infusão contínua versus bólus), droga (T4 ou T3) ou mesmo a dose.

Como se pode verificar, a maioria dos recém-nascidos com menos de 30 semanas de IG sofre de hipotiroxinemia transitória porém, irá a suplementação em hormonas tiroideias melhorar o prognóstico? Van Wassenaer *et al* conduziram vários estudos (1993,1997): em 1997, foram incluídos 200 neonatos com 25-29 semanas de gestação tendo sido feita a comparação entre a administração de tiroxina e placebo. Provaram existir algum benefício clínico e do neurodesenvolvimento mas apenas entre aqueles nascidos antes das 27 semanas¹³. Além disso, importa analisar se os suplementos deverão ser com T3 ou T4. O estudo THORN, no qual foram administradas T3 e hidrocortisona aos prematuros, demonstrou uma redução dos níveis de T4 com a suplementação de T3¹². Portanto, é fundamental monitorizar a função tiroideia de modo a vigiar uma supressão indesejada do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Alguns autores acreditam mesmo que os estudos usando apenas T3 são provavelmente prejudiciais ao desenvolvimento cerebral²¹. Em nenhum dos estudos, a mortalidade e a morbidade foram significativamente influenciadas pelo tratamento com hormonas tiroideias.

A grande limitação do nosso estudo é o tamanho da amostra que não permitiu a análise da relação entre os níveis de T4T e as diversas variáveis, independentemente da idade gestacional. Outra limitação foi o recurso aos dados da T4T do Centro de Genética Médica ao invés do estudo com os níveis de T4L. Todavia, apesar da tiroxina livre ser a forma biologicamente activa da hormona, a tiroxina total está associada consistentemente com a morbimortalidade neonatal; além do que, na população de prematuros, a T4L correlaciona-se fortemente com a T4T.

Assim, persiste a dúvida da hipotiroxinemia transitória ser causa ou efeito da morbidade neonatal. O que parece ser óbvio é que a função tiroideia do prematuro deve ser avaliada universalmente e impõe-se a necessidade de realizar mais estudos. Inicialmente devem ser procuradas medidas preventivas simples como a correcção do défice de iodo nas grávidas e lactantes, bem como nos recém-nascidos (neste caso atendendo ao aporte por via entérica e parentérica) - refira-se que ficou estabelecido na Convenção dos Direitos Homem e Criança da ONU em 1989 e ratificada em 1990 que: “Todas as crianças têm direito a um adequado suprimento de iodo para assegurar o seu normal desenvolvimento.” Igualmente dever-se-á abolir o uso de soluções iodadas dos serviços de Obstetrícia e Neonatologia (um excessivo aporte de iodo blo-

queia a glândula tiroideia) e ponderar melhor o uso de fármacos que influenciam o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (como a dopamina). No que diz respeito à suplementação de hormonas tiroideias, são indispensáveis macro-estudos randomizados de modo a responder a algumas questões básicas: hormonoterapia a quais recém-nascidos, quanto tempo e sob que forma... O ensaio multi-cêntrico (Nova Iorque, Madrid e Amsterdão) de suplementação e seguimento de prematuros que se encontra em fase terminal será, certamente, muito esclarecedor.

Enquanto não há respostas para todas estas questões será conveniente monitorizar a função tiroideia dos prematuros; deverá ser repetido o “Diagnóstico Precoce” às 2 semanas de vida a todos os recém-nascidos com idade gestacional ≤ 30 semanas e/ou peso de nascimento ≤ 1500 g (independentemente da idade gestacional), a todos os neonatos expostos a soluções iodadas, aos submetidos a cirurgias e cateterismo cardíaco, a recém-nascidos que estiveram gravemente doentes e foram tratados com dopamina, e ainda a crianças com trissomia 21. De referir que este estudo levou a que a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce institucionalizasse a colheita às duas semanas de vida a todos os prematuros ≤ 30 semanas e neonatos com peso ≤ 1500 g.

Referências

- Hume R, Williams FLR, Visser TJ. Transient hypothyroxinemia and preterm infant brain development. *Thyroid* 2005;2.
- Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev* 2006; 82:797-802.
- Ares S, Morreale G, Quero J. Alteraciones tiroideas en el recién nacido. In: Diéguez C, Yturriaga R. *Tiroides*. 2ªEd McGraw-Hill; 2007: 91-108.
- Costeira MJ. Alterações da Função tiroideia nos recém-nascidos prematuros. *Acta Pediatr Port* 2003;2:105-11.
- Van Wassenaer AG. The thyroid and the preterm infant. *Hot Thyroidology* 2003
- Van Wassenaer AG, Kok J. Hypothyroxinemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol* 2004;9:3-11.
- Golombek SG, La Gamma EF, Paneth N. Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice. *J Perinatol* 2002; 22:563-5.
- Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139:182-8.
- Oden J, Freemark M. Thyroxine supplementation in preterm infants: critical analysis. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:447-52.
- van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager AB, Kok J. Ten-year follow-up of children born at < 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116:5: e613-7.
- La Gamma EF, van Wassenaer AG, Golombek SG, Escobar GM, Kok JH, Quero J et al. Neonatal thyroxine supplementation for transient hypothyroxinemia of prematurity. *Treat Endocrinol* 2006;335-46.
- Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002; 109: 2: 222-6.
- Van Wassenaer AG, Briet JM, Baar A, Smit B, Tamminga P, Vijlder JJM, et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm Infants. *Pediatrics* 2002; 109:534-8.
- Simpson J, Williams FLR, Delahunty C, van Toor H, Ogston SA, Visser TJ, et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1271-9.
- Williams FLR, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants: Associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5954-3.
- Kantor MJ, Leef KH, Bartoshesky L, Getchell J, Paul DA. Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight-infants: association with death and severe intraventricular hemorrhage. *Thyroid* 2003; 13:965-9.
- Lim DJ, Herring MK, Leef KH, Getchell J, Bartoshesky LE, Paul D. Hypothyroxinemia in mechanically ventilated term infants is associated with increased use of rescue therapies. *Pediatrics* 2005;115:406-10.
- Rooman RP, Du Caju MVL, Op De Beeck, Docx M, van Reempts, van Acker KJ. Low thyroxinemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996;155:211-5.
- Filippi L, Cecchi A, Tronchin M, Dani C, Pezzati M, Seminara S, et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 7-13.
- Forghani N, Aye T. Hypothyroxinemia and Prematurity. *Neoreviews* 2008; 9:e66-e70.
- van Wassenaer AG, Kok J. Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol* 2008; 32: 423-30.