

Alterações da Função Tiroideia nos Recém-Nascidos Prematuros

M. J. COSTEIRA

Serviço de Pediatria
Hospital da Senhora da Oliveira

Resumo

A deficiência de hormonas tiroideias, mesmo transitória, acompanha-se de alterações do desenvolvimento psicomotor. As causas mais frequentes de hipotiroidismo transitório são: défice ou excesso de iodo na grávida e/ou no recém-nascido, administração de certos fármacos à mãe ou ao recém-nascido, existência de anticorpos anti-tiroideus e prematuridade.

Nos prematuros concorrem uma série de entidades que conduzem, frequentemente, à diminuição dos níveis circulantes de tiroxina, agravando assim o prognóstico neurológico e intelectual destas crianças.

A autora faz uma revisão da fisiopatologia das hormonas tiroideias antes e depois do nascimento, das alterações da função tiroideia mais frequentes nos prematuros, referindo a necessidade de monitorização dos níveis hormonais nestas crianças.

Palavras-Chave:

Hormonas tiroideias - prematuro - hipotiroxinemia da prematuridade

Summary

Thyroid function disturbances in preterm newborn infants

Thyroidal hormones are necessary for the normal maturation of the brain and for the good intellectual development. Low levels of thyroxine, even transitory, may have a negative effect on developmental outcome. The most frequent causes of primary transitory hypothyroidism are: excess or deficit of iodine in the mother and/or the newborn, drugs given to mother or baby, maternal anti-thyroidal antibodies and prematurity.

The author makes a revision of the physiopathology of the fetal and neonatal thyroid function, of the most prevalent thyroidal disfunctions present in preterms, suggesting the follow up of the levels of thyroid hormones on these children.

Key-words:

Thyroid hormones- preterms- hypothyroxinemia of prematurity

Introdução:

O rastreio do hipotiroidismo congénito, em Portugal, faz-se pelo doseamento da tireotrofina (TSH) em papel de filtro (teste de Guthrie), entre o 4º-8º dias de vida. São considerados positivos os doseamentos de TSH elevados, sendo o cut-off considerado de 20 micro UI/ml, iniciando-se de imediato o tratamento substitutivo com Levotiroxina (L-T4), o qual previne a posterior lesão cerebral.

Considera-se hipotiroidismo neonatal transitório os casos com TSH discretamente elevada, que posteriormente normalizam, com tiroxina (T4) nos limites normais. As suas causas mais frequentes são: défice ou exposição excessiva a iodo na mãe ou no recém-nascido, administração de certos fármacos à mãe ou ao recém-nascido, existência de anticorpos anti-tiroideus maternos e prematuridade.

Nos prematuros são frequentes as alterações da função tiroideia, não sendo estas detectadas pelo programa do diagnóstico precoce (dado este medir somente a TSH). Destas disfunções, a mais frequente é a hipotiroxinemia da prematuridade, que cursa com valores normais de TSH e valores diminuídos de T4. Esta entidade foi encarada como fisiológica e auto-limitada até há alguns anos, mas posteriormente, verificou-se a sua associação a um pior prognóstico do desenvolvimento psicomotor e a sequelas neurológicas dos prematuros. Os ensaios terapêuticos com L-T4 realizados até à data foram inconclusivos: apenas se mostrou benefício em termos de desenvolvimento psicomotor nos prematuros abaixo das 27 semanas. Qual o si-

gnificado destas alterações, a repercussão exacta sobre o futuro destas crianças e a necessidade de instituir terapêutica, são questões ainda não totalmente clarificadas; por essas razões, é aconselhada vigilância cuidadosa dos recém-nascidos prematuros, incluindo a monitorização da sua função tiroideia.

Neste artigo faz-se uma revisão da fisiopatologia das alterações da função tiroideia nos recém-nascidos prematuros, reflectindo sobre a necessidade do rastreio destas situações.

Tiróide fetal

As hormonas tiroideias exercem a sua acção em todas as células do corpo, regulando o crescimento somático, a maturação cardíaca, óssea, do sistema nervoso central e pulmonar (incluindo síntese de surfactante), regulando o consumo de oxigénio e intervindo nos metabolismos das proteínas, lípidos e hidratos de carbono. A nível do sistema nervoso central têm acção na neurogénese cerebral, migração e diferenciação neuronal, crescimento dos axónios, mielinização, ontogénese de dendrites e sinaptogénese⁽¹⁾.

A associação entre hormonas tiroideias e desenvolvimento do cérebro humano é universalmente aceite: quando um recém-nascido tem hipotiroidismo severo e prolongado tem, inevitavelmente, danos neurológicos mais severos⁽¹⁻⁴⁾.

Durante a primeira metade da gravidez, as hormonas tiroideias disponíveis para o feto são de origem materna: a tiroxina (T4) atravessando a placenta é a maior fonte de triiodotironina (T3) cerebral fetal; essa contribuição prolongar-se-á ainda até ao final da gestação (em cerca de 20-50% das concentrações hormonais totais), apesar da tiróide fetal iniciar a sua actividade de uma forma significativa pelas 20 semanas⁽²⁻⁹⁾. Antes da tiróide fetal entrar em actividade, foi demonstrada a presença de hormonas tiroideias em cavidade embrionárias e tecidos, tendo sido também detectados receptores nucleares para a T3 no cérebro e pulmão fetal, que aumentam mais de 500 vezes entre as 10-18 semanas de gestação^(1,10).

A tiróide fetal desenvolve-se a partir do epitélio do tecto da faringe, a partir das 4 semanas de gestação. A sua forma bilobulada é identificada pelas 7 semanas de gestação e células foliculares tiroideias com formação de colóide são observadas pelas 10 semanas. A síntese de tireoglobulina inicia-se pelas 4 semanas, a captação de iodo pelas 8-10 semanas, sendo a secreção de T4 (e em menor escala de T3) observada pelas 12 semanas^(2,4,6).

Depois do meio da gestação, o hipotálamo fetal começa a segregar hormona libertadora de tireotrofina (TRH), aumentando assim as concentrações de tireotrofina (TSH) e T4, que atingem um pico pelas 36 semanas de gestação. A autoregulação deste eixo só se encontrará com-

pletamente amadurecida pelos 1-2 meses de vida pós-natal. A T3 total fetal permanece baixa até às 26-30 semanas, reflectindo a imaturidade da enzima 5'-iodotironina-desaminase tipo I (DI), que converte T4 em T3, e a alta actividade da enzima 5'-iodotironina-desaminase tipo III (DIII), que inactiva a T4 e T3, transformando-as respectivamente em tri-iodotironina inversa (T3r) e di-iodotironina, existente na placenta e tecidos fetais extra-tiroideus. A enzima 5'-iodotironina-desaminase tipo II (DII) converte localmente T4 em T3 e é importante em tecidos fetais, como o cérebro^(2-5,9,11-13). Com o progredir da gestação há uma maturação gradual da DI no fígado fetal, mas, a T3 fetal só aumenta moderadamente perto do termo da gestação, devido à acção da DIII placentar e hepática que se mantêm muito activas.

Estudos por cordocentese comprovaram que a TSH aparece pelas 11-12 semanas, atingindo um pico às 20-24 semanas; a T4 total, T4 livre e tireoglobulina aumentam a partir das 20-24 semanas e a T3 livre é praticamente indetectável até depois das 32 semanas. Como tal, quanto mais imaturo é o feto, menores os níveis hormonais e maior a importância da contribuição materna de hormonas tiroideias, protegendo-o até ao nascimento^(2-4,7,8).

A placenta funciona como uma barreira impermeável para a TSH, sendo parcialmente permeável, como já foi referido, para a T4 e T3, e também para o iodo e TRH^(2,3,9).

Tiróide pós-natal no recém-nascido de termo

No recém-nascido de termo, sensivelmente 30 minutos após a clampagem do cordão e tendo como principal estímulo a hipotermia, existe um grande aumento das concentrações séricas de TSH, atingindo valores na primeira hora de vida de 50-100 micro U/ml; estes níveis hormonais condicionam o aumento de T4 e T3, bem como da actividade da enzima DI hepática, contribuindo assim para um aumento mais acentuado da T3. Os níveis de TSH baixam rapidamente durante as primeiras 24 horas e depois progressivamente durante as primeiras 4-6 semanas de vida, para valores mais baixos do que os do cordão, devido à contra-regulação (aumento da T4 e T3)- em D4 o valor de TSH é habitualmente entre 1,3-16 micro U/ml. Aos 6 meses a T4 total e livre ainda são ligeiramente mais elevados do que na criança mais velha e nos adultos. A T3 sérica aumenta gradualmente até atingir os níveis máximos pelas 2-12 semanas. A produção de T3r fetal e neonatal diminui durante as primeiras 3-4 semanas de vida, altura em que atinge os níveis da infância^(2-9,14-16).

Tiróide pós-natal no recém-nascido prematuro

No prematuro a função tiroideia está imatura ao nascimento, no que diz respeito ao eixo hipotálamo-hipófise-

tiroide: no período imediatamente após o nascimento o pico precoce de TSH e o aumento da T4 e T3 estão bloqueados ^(3-6,15,17-21).

Em RN com mais de 30-32 semanas de idade de gestação, as T4 e T3 aumentam durante as primeiras 24 horas (embora o pico seja menos acentuado do que nos recém-nascidos de termo) e progressivamente durante as primeiras 4-8 semanas, atingindo valores semelhantes aos do recém-nascido de termo. A elevação da T4 e T3 é, nestas situações, mais tardia e menos pronunciada ^(2-7,9,15-17,19-26).

Nos recém-nascidos com menos de 30 semanas de idade de gestação ou naqueles cujo peso de nascimento seja inferior a 1200-1500 g, a T4 total e livre diminuem progressivamente durante os primeiros dias, atingindo um vale pelas 1-2 semanas ^(2-7,9,14-17,19,21-25).

Em todos estes prematuros a TSH não se encontra elevada, podendo mesmo, frequentemente, estar discretamente diminuída, o que reflecte a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise e as concentrações séricas de T3, T4 total e T4 livre são mais baixas em todos os prematuros, quando comparados com os de termo, sendo o pico das 24 horas mais baixo ^(2-4,6,9,14,15,17,19,21-25).

Durante muitos anos presumiu-se que este défice de hormonas tiroideias nos prematuros era fisiológico, sendo uma continuação dos baixos níveis hormonais vivenciados *in útero* mas, dados obtidos por cordocentese, mostraram que os níveis de TSH, T4 e T3 de fetos são mais elevados do que os verificados nos prematuros durante a primeira semana de vida ^(2,9,25). Pensa-se hoje que, estas altas concentrações de TSH tenham efeitos extra-tiroideus, dado que foram identificados receptores de TSH no cérebro e pulmão do feto humano.

Alterações da função tiroideia nos prematuros

A frequência de alterações da função tiroideia nos prematuros é muito superior à frequência do hipotiroidismo congénito permanente e, a incidência deste nos prematuros é semelhante à da população geral (1/3000 - 1/4000 RN vivos) ⁽⁹⁾.

Nos recém-nascidos prematuros podem identificar-se as seguintes alterações da função tiroideia:

1 - Hipotiroidismo primário transitório (também denominado hipotiroidismo atípico): situação em que existe uma diminuição da concentração sérica de T4 total e livre com níveis de TSH que inicialmente são normais mas, posteriormente, se elevam (superiores a 40 microU/ml); a frequência aumenta inversamente com a idade de gestação: 0,41% nos RNMBP e 0,12% nos RNBP; desenvolve-se nas primeiras semanas de vida, podendo persistir durante 2-3 meses; as causas mais frequentemente envolvidas são: administração de fármacos à mãe,

anticorpos anti-tiroideus maternos, deficiência de iodo durante a gestação, deficiência ou excesso de iodo no período neonatal, entre outras; está preconizado o tratamento com L-tiroxina o mais cedo possível ^(2,3,5,6,8,9,18,26-35).

- 2 - Síndrome da doença não tiroideia: entidade com uma frequência de 30% nos RNBP e 60% nos de MBP. Caracteriza-se por haver uma inibição da conversão periférica de T4 em T3, com aumento da conversão de T4 para T3r, existindo assim níveis circulantes diminuídos de T3 e aumentados de T3r, com concentrações séricas de T4 total e livre normais, estando a TSH normal ou diminuída. Estas alterações foram encaradas como uma resposta adaptativa ao stress, já que existe em situações de doença grave não tiroideia e desnutrição, podendo-se prolongar por 1-2 meses ^(2,3,5,6,8,9,17,20,26,34,36-40).
- 3 - Hipertirotropinemia transitória idiopática: nesta situação a TSH mantém-se elevada, não diminuindo nos primeiros dias de vida, podendo persistir durante meses; parece estar ligada a défice/excesso de iodo; para além das avaliações seriadas da função tiroideia, questiona-se se estes doentes devem fazer terapêutica com L-tiroxina ^(3,5,9,18).
- 4 - Deficiência transitória de TBG: os prematuros têm frequentemente baixas concentrações de TBG e de outras proteínas de transporte como a albumina e a transtiretina (também denominada pré-albumina); nesta entidade existe uma diminuição da T4 total com T4 livre normal, não estando preconizado qualquer tratamento ^(2,3,5,6,18).
- 5 - Hipotiroidismo secundário e terciário: com uma frequência estimada de 10% RNMBP ^(3,6,9,34).
- 6 - Hipotiroxinemia da prematuridade: abordada no capítulo seguinte.

Hipotiroxinemia da prematuridade

A hipotiroxinemia da prematuridade é definida como uma situação em que existe um valor de T4 total inferior a 90% das amostras doseadas nesse dia (ou inferior a 2 desvios padrão abaixo da média), sendo um valor habitualmente referido na literatura, no caso dos RNMBP, o de 10 microg/dl, coexistindo com níveis séricos de TSH normais ou diminuídos ^(3-5,34).

Os baixos níveis de T4 são muito frequentes nas primeiras semanas de vida nos prematuros e nos RNBP, sendo as concentrações de tiroxina inversamente proporcionais à idade de gestação e ao peso de nascimento, atingindo a T4 um valor mínimo pelos 7-10 dias. Esta hipotiroxinemia pode ser detectada em cerca de 35% de todos os prematuros (65% para alguns autores) e em 50% dos com menos de 30 semanas de gestação ^(3,4,22,28,40,41).

Alguns estudos referem que os níveis mais baixos de tiroxina se verificam nos prematuros com atraso de crescimento intra-uterino ⁽⁴⁰⁾.

As causas concorrentes para a hipotiroxinemia da prematuridade são: maturação incompleta do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, relativa imaturidade do sistema enzimático (DI), interrupção da transferência materna de T4 e TRH para o feto, deficiência de iodo durante a gravidez e período neonatal, anti-corpos anti-tiroideus maternos que impedem a produção de hormonas tiroideias pelo prematuro, exposição intra-parto ou pós-natal a produtos iodados (desinfetantes e produtos de contraste), doença sistémica não-tiroideia, exposição do recém-nascido a fármacos que interferem com a função tiroideia (nomeadamente, dopamina, glicocorticoides, indometacina, diuréticos, fenobarbital), bem como a desnutrição grave ^(2,3,5,6,8,9,17,20,23,26,34,36-39,41,42).

Os recém-nascidos prematuros têm, à partida, maior risco de défices e de perturbações do desenvolvimento psicomotor. Os baixos níveis de tiroxina durante um período crítico do desenvolvimento cerebral podem ter efeitos nefastos, contribuindo para os problemas neuro-comportamentais dos prematuros ⁽⁴³⁻⁵⁶⁾. A hipotiroxinemia severa associa-se a maior morbidade e mortalidade neonatal ^(49,51), a maior número de dias em ventilação artificial ^(5,20,22) e na dependência de oxigénio, bem como a tempos de internamento mais longos. Estudos retrospectivos mostraram que, independentemente das outras variáveis intervenientes, a hipotiroxinemia severa associa-se a perturbações do desenvolvimento neurológico ^(45,46,50,51), diminuição do coeficiente de inteligência, hemorragia intra-ventricular ⁽⁵⁷⁾, leucomalácia peri-ventricular ⁽⁵⁸⁾ e paralisia cerebral ^(40,44). Nestes estudos, os factores de risco significativamente associados com maus índices da avaliação neurológica/desenvolvimental eram a severidade da hipotiroxinemia durante o período neonatal e a duração da mesma. Os recém-nascidos de muito baixo peso com T4 livre sérica inferior a 7-10 pmol/l (0,54-0,78 ng/dl) por imuno-ensaio, com valores de T4 total normal ou diminuída terão, à partida, piores índices do desenvolvimento psicomotor.

Considerando os factores etiológicos desta entidade, o tratamento deveria começar por providenciar o aporte mínimo de iodo recomendado, para que a disponibilidade de iodo pela tiróide não seja um factor limitante para a secreção de hormonas tiroideias (isto no caso do feto, do recém-nascido, da grávida e da lactante) ⁽⁵⁹⁾. As necessidades mínimas diárias de iodo têm vindo a sofrer alterações sucessivas: em 1989 a American Academy of Pediatrics (AAP) e a European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) preconizavam um aporte mínimo de 40 microg/d de iodo nas crianças até aos 6 meses; em 1990 Delange, e posteriormente Ares ⁽⁶⁰⁾, defendiam que os prematuros se encontravam em balanço negativo de iodo pelo que precisavam de maiores quanti-

dades de iodo para construir os seus depósitos intra-tiroideus, preconizando que estes deveriam receber 30 microg I/kg/d e os de termo 15 microg I/kg/d; em 1992 o International Committee Controle Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) defendia que as fórmulas para os recém-nascidos de termo deveriam conter 10 microg I/dl e, por extrapolação, para os prematuros 20 microg I/dl ^(23,60). No caso dos recém-nascidos (de termo e prematuros) a ingestão de iodo está directamente relacionada com o conteúdo de iodo das fórmulas e com o volume total de leite ingerido nas 24 horas; este volume diário depende do peso de nascimento e da maturidade do recém-nascido, *i.e.*, a ingestão real de iodo pelos prematuros não alcança as doses mínimas diárias de iodo, pelo menos, até aos 2 meses de vida ⁽⁶⁰⁾. Em relação aos recém-nascidos submetidos a nutrição parentérica, convém lembrar que o aporte de iodo é, habitualmente, fornecido pelo PeditraceR, na dose de 1 ml/Kg (1 ml tem 1 microg iodo) o que é manifestamente insuficiente.

O excesso de iodo é também, paradoxalmente, causa frequente de hipotiroidismo transitório devido à imaturidade do sistema de auto-regulação da glândula tiróide, sendo necessário evitar expor a grávida, a puérpera e o recém-nascido a um excesso do mesmo ^(5,29,30,32,33,39,61,62). Concretamente no recém-nascido (e em particular no prematuro), dada a fragilidade do sistema endócrino, a enorme avidéz da tiróide por iodo e a diminuta espessura da pele, facilmente há uma excessiva captação de iodo pela tiróide com conseqüente bloqueio da sua actividade (fenómeno de Wolff-Chaikoff). Este efeito (bloqueio da síntese e libertação das hormonas tiroideias) numa tiróide madura é transitório, recuperando a tiróide em 48 horas, mesmo que se mantenham altas concentrações circulantes de iodo; no caso dos prematuros, estes não conseguem escapar ao efeito de Wolff-Chaikoff durante um longo período de tempo ⁽⁶²⁾. Convém lembrar que o conteúdo em iodo do, por exemplo, BetadineR é de 10 mg/ml e a facilidade com que é utilizado nos departamentos de Obstetrícia e Unidades de Cuidados Neonatais... O uso de desinfetantes iodados deveria ser proscrito na grávida, no recém-nascido e na puérpera ⁽⁶³⁾.

Foram realizados vários ensaios com L-Tiroxina, tentando melhorar o desenvolvimento pós-natal dos prematuros, mas com resultados inconclusivos ou dúbios ^(14,64,68). O maior e mais bem estruturado estudo envolveu 200 prematuros com menos de 30 semanas de gestação, em que lhes foi ministrada L-Tiroxina 8 microg/kg/d, em bólus, nas primeiras 6 semanas de vida; verificou-se nestes doentes um aumento das concentrações séricas de T4 total, T4 livre e T3r, sendo a TSH suprimida e a T3 diminuída; este estudo mostrou que a suplementação dos prematuros com L-Tiroxina pode diminuir a mortalidade mas, o benefício evidente em termos de desenvolvimento psicomotor

aos 2 e aos 5 anos de idade só se verificou para os prematuros abaixo das 27 semanas^(2,4,59,65,66,69-72). Este resultado discrepante poderá ser parcialmente explicado pela supressão de T3 e TSH verificada no estudo, e que se não verifica nos fetos *in útero*. Perante os resultados obtidos, a última revisão da Cochrane, continua a não recomendar a suplementação com L-Tiroxina nos recém-nascidos com hipotiroxinemia da prematuridade⁽⁷³⁾. Os autores são unânimes quanto à necessidade de ensaios multicêntricos randomizados^(73,74).

Monitorização da função tiroideia nos prematuros

A prevenção e o seguimento dos recém-nascidos com hipotiroxinemia da prematuridade é uma prioridade, pois o tratamento tem eficácia inquestionável em situações concretas (casos de deficiência em iodo e prematuros com T4 diminuída e TSH aumentada, os quais têm indicação para fazer L-Tiroxina). Quaisquer estudos multicêntricos estariam facilitados se os prematuros fossem monitorizados durante a sua permanência nas UCIN's, no que diz respeito à sua função tiroideia (preferencialmente a sua fracção livre), tão cuidadosamente quanto são monitorizadas todas as outras funções^(3,6,22,24,31,32,36,55).

A monitorização da função tiroideia nos prematuros era já defendida em 1993 pela Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica, que aconselhava uma segunda colheita de sangue aos 14 dias de vida nos prematuros, recém-nascidos de termo gravemente doentes (sobretudo nos que tivessem feito dopamina e transfusões), bem como em todos os recém-nascidos que tivessem sido expostos a compostos com iodo (nomeadamente, desinfetantes, meios de contraste e amiodarona)⁽⁷⁴⁾. Também em 1993, a AAP, cujo rastreio do hipotiroidismo congénito permanente é feito pelo doseamento da T4 (ao contrário da maioria dos países europeus), reflectia que, no caso dos prematuros com hipotiroxinemia e sem elevação da TSH, não havia consenso, deixando ao critério de cada Unidade o não fazer nada, fazer medições seriadas ou prosseguir o estudo fazendo uma avaliação completa da função tiroideia⁽⁷⁵⁾.

A Sociedade Espanhola de Pediatria, em 1995, aconselhava uma segunda colheita de sangue aos 14 dias nos prematuros, nos recém-nascidos que tivessem estado gravemente doentes, nos recém-nascidos submetidos a cirurgia e gémeos.

Em 1996, Frank *et al* preconizavam o doseamento da TSH e T4 nos recém-nascidos com menos de 1500 g às 2 e 6 semanas⁽⁷⁶⁾.

Toublanc, em 1999, em nome do grupo de trabalho da Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica recomendava que fosse repetido o doseamento de TSH aos prematuros quando eles atingissem as 32 semanas de idade pós-concepcional, bem como aos recém-nascidos de termo

doentes submetidos a terapêutica com dopamina e aos que tivessem feito transfusões⁽⁷⁷⁾.

Num artigo publicado no *Journal of Pediatrics*, em 2002, Rappaport, defendia que, nos recém-nascidos com menos de 1500 g e/ou menos 30 semanas de gestação, se deveria repetir o doseamento de T4 e TSH às 2 e 6 semanas de vida⁽⁵⁾.

O grupo de trabalho que se dedica à tiróide neonatal da Sociedade Espanhola de Neonatologia, em Setembro de 2002, apresentou uma proposta de rastreio das alterações da função tiroideia nos prematuros e em recém-nascidos em circunstâncias especiais. Defendem estes investigadores o doseamento da T4 e TSH após as 48 horas e repetição às 2 semanas no caso de recém-nascidos com idade de gestação igual ou inferior a 30 semanas, nos recém-nascidos com peso de nascimento igual ou inferior a 1500 g (independentemente da idade de gestação), nos recém-nascidos em que forem utilizados desinfetantes iodados, produtos de contraste iodados, nos submetidos a cirurgias e nos recém-nascidos com trissomia 21⁽⁷⁸⁾.

E em Portugal?

Em Portugal continuamos a utilizar desinfetantes iodados na maioria das Maternidades e Unidades de Cuidados Intensivos/Intermédios Neonatais. Continuamos a fazer só o rastreio do hipotiroidismo congénito permanente pelo doseamento, em papel de filtro, da TSH em todos (?) os recém-nascidos, desconhecendo em absoluto as possíveis alterações da função tiroideia dos prematuros, não tendo também grande conhecimento sobre a (in)suficiência de iodo da nossa população.

Bibliografia

1. Bernal J. Action of thyroid hormones in brain. *J Endocrinol Investigation* 2002; 25: 268-88.
2. Wan Wassenaer AG, Kok JH. Thyroid hormones and thyroid requirements of very preterm infants. *Neoreviews* 2000; 1(6): 116-21.
3. Fisher D. Hypothyroxinemia in premature infants: is T4 treatment necessary? *Thyroid* 1999; 9(7): 715-20.
4. Kok JH, Briet JM, Van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Seminars Perinatology* 2001; 25(6): 417-425.
5. Rappaport R, Rose S, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine replacement. *J Pediatric* 2001; 139: 182-8.
6. Franchi SL. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999; 9(1): 71-8.
7. Oden J, Freemark M. Thyroxine supplementation in preterm infants: critical analysis. *Cur Op Pediatrics* 2002; 14: 447-52.
8. Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 2002; 87: F165-71.
9. Fisher DA. Thyroid function in premature infants- the hypothyroxinemia of prematurity. *Clin Perinatology* 1998; 25(4): 999-1014.
10. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jukovic D, Campbell S, Escobar

- GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1993; 77(6): 1719-22.
11. Schroeder-Van Der Elst JP, Van Der Heide D, Escobar GM, Obregón MJ. Iodothyronine deiodinase activities in fetal rat tissues at several levels of iodine deficiency: a role for the skin in 3,5,3'-triiodothyronine economy? *Endocrinol* 1998; 139(5): 2229-34.
 12. Pavelka S, Kopecky P, Bendlová B, et al. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. *Pediatric Res* 1997; 42(6): 812-8.
 13. Santini F, Chiovato L, Ghirri P, et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormones homeostasis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1999; 84(2): 493-8.
 14. Smith L, Leak RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatology* 2000; 20: 427-31.
 15. Cools F, Van Wassenaer AG, Kok JH, Vijlder JM. Changes in plasma thyroid hormones after a single dose of triiodothyronine in premature infants of less than 30 weeks gestational age. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 733-40.
 16. Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Endocrinol Metabolism* 1997; 82(6): 1701-03.
 17. Debinski J, Arpe V, Kroll M, Bartmann P, Hieronimi G. Thyroid function in healthy and sick very low birth weight infants- thyrotropin and free thyroxine levels until the sixth week of age. *Biology Neonate* 2001; 80(3): 210-4.
 18. Donaldson MDC. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Seminars Neonatol* 1998; 3:35-47.
 19. Rooman RP, De Caju MVL, Op De Beek L, Docx M, Van Reempts P, Van Hacker KJ. Low thyroxine occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatrics* 1996; 155: 211-5.
 20. Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61: 589-92.
 21. Kok JH, Hart G, Ender E, Koppej G, Vijlder JM. Normal ranges of thyroxine screening values in low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1983; 58: 190-4.
 22. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormones in preterm infants younger than 30 weeks gestation during the first two weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002; 109(2): 222-7.
 23. Rogham J, Ryan S Wells J, Fraser B, et al. Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 2000; 83: F86-90.
 24. Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks gestation. *Am J Public Health* 1997; 87(10): 1693-97.
 25. Escobar GM. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998; 83(2): 713-5.
 26. Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijlder JM. Thyroid function in preterm infants: influence of gestational age and disease. *Pediatric Res* 1997; 5(42): 604-9.
 27. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in preterm infants. *J Pediatrics* 1995; 126: 122-7.
 28. De Lange F, Dalhem A, Bourdoux R, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatrics* 1984; 105: 462-9.
 29. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Paplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinemia in low birth weight infants- potential pitfall for neonatal screening programmes. *Arch Dis Child* 1981; 56: 214-7.
 30. Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1207-10.
 31. LEGER J, CZERNICHOW P. Hyperthyrotropinémie néonatale transitoire. *Arch Françaises Pédiatrie* 1988; 4: 783-6.
 32. Hunter MK, Mande SH, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and non-elevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20 year experience in the North West regional newborn screening program. *J Pediatric* 1998; 13: 70-4.
 33. Ares S, Quero J, Escobar GM. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of na iodinated contrast médium. *Acta Pediatr* 1995; 84: 579-81.
 34. Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate? *J Pediatric* 2002; 140: 287-9.
 35. Beeram MR, Wilson DP. Hypothyroxinemia of prematurity: rite of passage or therapeutic necessity? *Tex Med* 2000; 96(11): 60-3.
 36. Mandel S, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birth weight infant. *Thyroid* 2000; 10(8): 693-5.
 37. Rose S. Disorders of the thyrotropin synthesis, secretions and function. *Cur Opin* 2000; 12: 375-81.
 38. De Groot LJ. Dangerous dogmas in Medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1999; 84(1): 151-64.
 39. Chopra JJ. Euthyroid sick syndrome: is this a misnomer? *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997; 82(2): 329-34.
 40. Martin CR, Van Marten LJ, Allred EN, Levinton A. Growth-restricted premature infants are at increased risk of low thyroxine. *Early Human Devel* 2001; 64: 119-28.
 41. Debinski J, Arpe V, Kroll M, Hieronimi G, Bartman P. Thyroid function in very-low-birth-weight infants after intravenous administration of the iodinated contrast médium iopromide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 2000; 82: F215-F217.
 42. Istvan S, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulassay T. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatric Res* 1993; 34: 742-9.
 43. Paul D, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatric* 2000; 39: 651-65.
 44. Paneth N. Does transient hypothyroxinemia cause abnormal neurodevelopment in premature infants? *Clin Perinatol* 1998; 25(3): 627-43.
 45. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schuchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes in children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatric Adolescent Medicine* 2000; 154: 725-31.
 46. Hack M, Taylor HG. Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioural function. *J Am Medical Association* 2000; 284(15): 1973-4.
 47. Debinski J. Thyroid function and adverse outcome-what is the message? *Pediatrics* 1999; 104(1): 129-30.
 48. Ishaik G, Asztalos E, Perlman K, Newton S, Frisk V, Rovet J. Hypothyroxinemia of prematurity and infant neurodevelopment: a pilot study. *J Devel Behav Pediatric* 2000; 21(3): 172-9.
 49. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very-low-birth-weight children. *Pediatrics* 1998; 102: 315-22.
 50. Den Ouden AL, Kok JH, Verker PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age of 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very-low-birth-weight infants. *Pediatric Res* 1996; 39(1): 142-5.
 51. Vulsmat T, Kok JH. Prematurity-associated neurologic and developmental abnormalities and neonatal thyroid function. *New Engl J Med* 334(13): 857-8.

52. Hille ETM, Den Ouden AL, Bauer L, Van Den Oudenrijn C, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. School performance at nine years of age in very premature and very-low-birth-weight infants: perinatal risk factors and predictors at five years of age. *J Pediatric* 1994; 125: 426-34.
53. Meijer W, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Van Der Branda JL. Transient hypothyroxinemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67(7): 944-7.
54. Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1201-6.
55. Lucas A, Morley R, Fewtrell L. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *B Med J* 1996; 312: 1132-3.
56. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *New Engl J Med* 1996; 334: 821-7.
57. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshessky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1998; 101: 903-7.
58. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatric* 1999; 134: 706-11.
59. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997; 82(6): 1704-12.
60. Ares S, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Escobar GM. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 1994; 71: F184-F191.
61. Linder N, Sela B, Susser S, et al. Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 1997; 77: F238-F240.
62. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatric* 1997; 131: 434-9.
63. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Chiumello G on behalf of Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 1998; 79: F70-F72.
64. Van Hole C, Aerssens P, Naulaers G, et al. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatric Res* 1997; 42(1): 87-92.
65. Van Wassenaer AG, Kok JH, Endert E, Vulsma T, Vijlder JM. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinologica* 1993; 129: 139-46.
66. Briet JM, Van Wassenaer AG, Dekker FW, Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001; 107 (4): 712-18.
67. Van Wassenaer AG, Briet JM, Van Baar A, 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(3): 534-9.
68. Van Wassenaer AG, Kok JH, Vijlder JM, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks gestation. *New Engl J Med* 1997; 336(1): 21-6.
69. Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, Endert E, Vijlder JM. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma triiodothyronine concentrations. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 508-15.
70. Briet JM, Van Wassenaer AG, Van Baar A, Dekker FW, Kok JH. Evaluation of the effect of thyroxine supplementation on behavioural outcome in very preterm infants. *Devel Med Child Neurol* 1999; 41: 87-93.
71. Smith BJ, Kok JH, De Vries LS, Van Wassenaer AG, Dekker FW, De Visser BW. Somatosensory evoked potentials in very preterm infants in relation to L- thyroxine supplementation. *Pediatrics* 1998; 101(5): 865-9.
72. Smith BJ, Kok JH, De Vries LS, Van Wassenaer AG, Dekker FW, De Visser BW. Motor nerve conduction velocity in very preterm infants in relation to L-thyroxine supplementation. *J Pediatric* 1998; 132: 64-9.
73. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing of neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database System Ver* 2001; 2: CD001070.
74. Golombeck SG, LA Gamma EF, Paneth N; Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice. *J Perinatol* 2002; 22(7): 563-5.
75. European Society of Pediatric Endocrinology. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Hormone Research* 1994; 41: 1-2.
76. AAP- Section of Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91(6): 1203-9.
77. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullancy DM, Mitchell ML. Thyroid function in very-low-birth-weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatric* 1996; 128: 548-54.
77. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica* 1999; 88(432): 13-4.
78. Ares SS, Rodriguez A, Escobar GM, Jiménez JQ- Sociedad Española Endocrinología Pediátrica. Propuesta de protocolo de screening de alteraciones de la función tiroidea en los recién nacidos prematuros y en circunstancias especiales (manuscript).