



Efectos de la asfixia perinatal sobre las hormonas tiroideas

DRES. DENISE N. PEREIRA¹, RENATO S. PROCIANOY²

Resumen

Objetivo: verificar el efecto de la asfixia perinatal sobre las hormonas tiroideas.

Métodos: se realizó un estudio de caso control en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre con 17 recién nacidos a término asfixiados (A) y 17 no asfixiados (N), reunidos de acuerdo al color, sexo, tipo de parto, edad gestacional y peso de nacimiento.

Fueron recogidos T4, T3, T4 libre, T3 reverso y TSH de la sangre del cordón y del recién nacido con 18 a 24 horas de vida entre los que sufrieron o no asfixia perinatal.

Resultados: en la sangre del cordón no hubo diferencia en la dosis de las hormonas tiroideas, con excepción del T3 reverso, que fue más elevado en el grupo que sufrió asfixia [mediana (percentil 25-75); A = 2 (1,4-2); N = 1,41 (1,13-1,92); p = 0,037]. Con 18 a 24 horas de vida fueron

significativamente menores en el grupo de asfixiados, con excepción del T3 reverso, que fue semejante entre los dos grupos [media \pm DP: T4A = 9,79 \pm 2,59; N = 14,68 \pm 3,05; p < 0,001/ mediana T3 A = 40,83 (37,4-80,4); N = 164 (56,96-222,5); P = 0,003/ media \pm DP T4 libre A = 1,85 \pm 0,92; N = 2,8 \pm 0,74; p = 0,004/ mediana T3 reverso A = 1,54 (1,16-1,91); N = 1,31 (0,87-2); p = 0,507/ TSH A = 9,1 (6,34-12,95); N = 14,5 (12,9-17,85); p = 0,0008].

Conclusiones: nuestros datos sugieren que los niveles disminuidos de T4, T4 libre y T3 en el recién nacido asfixiado con 18 a 24 horas de vida son secundarios a los niveles disminuidos de TSH. Además, los valores bajos de T3 y normales de T3 reverso pueden reflejar alteración en el metabolismo periférico del T4.

Palabras clave: ASFIXIA NEONATAL
HORMONAS TIROIDEAS

1. Médica neonatóloga del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Profesora adjunta de Pediatría de la Facultad de Medicina de ULBRA.
2. Profesor titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de UFRGS. Jefe de la unidad de neonatología del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. J Pediatr (Rio J) 2001; 77(3): 175-8.

Resumo

Objetivo: verificar o efeito da asfixia perinatal sobre os hormônios tireóideos.

Métodos: foi realizado um estudo de caso-controle, no hospital de Clínicas de Porto Alegre, envolvendo 17 recém-nascidos a termo asfixiados (A) e 17 não-asfixiados (N), pareados conforme a cor, sexo, tipo de parto, idade gestacional e peso de nascimento. Foram coletados T4, T3, T4 livre, T3 reverso e TSH do sangue do cordão e do recém-nascido com 18 a 24 horas de vida, entre os que sofreram ou não asfixia perinatal.

Resultados: no sangue de cordão, não houve diferença na dosagem dos hormônios tireóideos, com exceção do T3 reverso, que foi mais elevado no grupo que sofreu asfixia [mediana (percentis 25-75): A= 2(1,4-2); N= 1,41(1,13-1,92); p=0,037].

Com 18 a 24 horas de vida, foram significativamente menores no grupo de asfixiados, com exceção do T3 reverso, que foi semelhante entre os dois grupos [média ± DP: T4 A= 9,79 ± 2,59; N= 14,68 ± 3,05; p<0,001/ mediana T3 A= 40,83 (37,4-80,4); N= 164 (56,96-222,5); P=0,003/ média ± DP T4 livre A= 1,85 ± 0,92; N= 2,8 ± 0,74; p=0,004/ mediana T3 reverso A= 1,54 (1,16-1,91); N= 1,31 (0,87-2); p=0,507/ TSH A= 9,1 (6,34-12,95); N= 14,5 (12,9-17,85); p=0,008].

Conclusões: nossos dados sugerem que os níveis diminuídos de T4, T4 livre e T3 no recém-nascido asfixiado com 18 a 24 horas de vida são secundários aos níveis diminuídos de TSH. Além disso, os valores baixos de T3 e normais de T3 reverso podem refletir alteração no metabolismo periférico do T4.

Palavras chave: ASFIXIA NEONATAL
HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

La asfixia perinatal provoca múltiples alteraciones en el organismo, causados por la falla en el sistema de cambios gaseosos. Hay hipoxia, hipercapnia y baja del pH sanguíneo, ocurriendo redistribución del flujo sanguíneo de órganos menos nobles para órganos vitales como cerebro, corazón y adrenales⁽¹⁾.

La asfixia también desencadena un rápido aumento en la secreción de varias hormonas, entre ellas catecolaminas⁽²⁾, glicocorticoides⁽²⁻⁴⁾, ACTH⁽⁴⁾, β-endorfinas⁽⁴⁾, hormona antidiurética⁽⁵⁻⁸⁾, aldosterona^(1,2,9,10), renina⁽¹¹⁾ y péptido atrial natriurético^(9,12), así como una disminución en la insulina⁽¹⁾.

Hay pocos estudios que evalúen el efecto de la asfixia perinatal sobre las hormonas tiroideas⁽¹³⁻¹⁶⁾, siendo los resultados discutidos. Su acción en la síntesis de enzimas mitocondriales y de elementos estructurales, además de participar de la termogénesis, del transporte de agua y electrolitos y del crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central y el esqueleto, demuestran su importancia vital. Niveles bajos de hormonas tiroideas en enfermedades de origen no tiroideo están asociados a un mal pronóstico⁽¹⁷⁾. El estudio fue realizado con el objetivo de comparar las concentraciones plasmáticas de T4, T3, T4 libre (FT4), T3 reverso (rT3) y TSH entre recién nacidos a término, asfixiados o no, en la sangre del cordón umbilical y en la del recién nacido con 18 a 24 horas de vida.

Población y métodos

El grupo de estudio fue constituido por recién nacidos a término con puntajes de APGAR en el primer y quinto minuto menores que 7 y pH en la vena umbilical menor que 7,2 nacidos en secuencia hasta el total de 17 recién nacidos asfixiados. El primer recién nacido a término normal, con puntaje de APGAR ≥ 8 en el primer y quinto minuto de vida y pH en la vena umbilical ≥ 7,2, nacido luego del recién nacido asfixiado y que fuese semejante con relación al peso de nacimiento, edad gestacional, tipo de parto, color y sexo, fue incluido en el estudio como control.

Los recién nacidos fueron excluidos del estudio si tenían cualquier tipo de malformación o enfermedad congénita, o si sus madres tenían cualquier enfermedad o eran tratados con antihipertensivos, diuréticos, corticosteroides o antitiroideos. La edad gestacional fue evaluada por la edad gestacional obstétrica y confirmada por el examen físico⁽¹⁸⁾. Cuando la diferencia entre la edad gestacional obstétrica y la evaluación clínica era superior a dos semanas, se consideraba la evaluación clínica. Los recién nacidos fueron clasificados en: pequeño para la edad gestacional, grande para la edad gestacional o apropiado para la edad gestacional, en base a la curva de crecimiento intrauterino⁽¹⁹⁾.

Tabla 1. Puntaje de Apgar e índices bioquímicos en la sangre del cordón umbilical

	Asfixiados n=17	No asfixiados n=17	p
Apgar 1'	1 (0-1)	9 (8-10)	< 0,001 *
Apgar 5'	3 (1-5)	10 (9-10)	< 0,001 *
pH	6,98±0,17	7,32±0,07	<0,001 [§]
pCO ₂	68,3±28,2	38,9±7,4	<0,01 [§]
pO ₂	22,1±11,3	30,2±8,5	0,065 [§]
EB	-15,3±6,9	-4,43±3,2	0,001*

Valores expresados en media ± desvío padrón o mediana (percentiles 25-75)

* Test Wilcoxon para muestras pareadas

§ Test t-Student para muestras pareadas

Inmediatamente al nacimiento, el cordón umbilical era clampeado en dos puntos diferentes y se recogía una muestra de sangre para obtener la gasometría venosa y para la determinación de T4, T3, FT4, rT3 y TSH.

Dieciocho a 24 horas después del nacimiento, a ejemplo del trabajo de Borges y colaboradores⁽¹³⁾, se recogía una muestra sanguínea para verificación de la gasometría arterial y dosis de las hormonas tiroideas de cada recién nacido de ambos grupos.

Todos los recién nacidos asfixiados fueron admitidos en unidad de tratamiento intensivo. Tenían control de diuresis en las 24 horas y recibían hidratación parenteral. Ninguno de los asfixiados fue alimentado durante el período de estudio. Los controles fueron neonatos normales, cuidados en alojamiento conjunto y alimentados por libre demanda.

El T4, T3, FT4, TSH fueron medidos por radioinmunoensayo usando un *kit* Coat a Count. El rT3 fue dosificado por el *kit* reverse T3, también a través del método de radioinmunoensayo.

Los valores de FT4 y T3 fueron representados en ng/dl, los de TSH, en μ g/ml, los de T4 total, en μ g/dl y los de rT3, en ng/ml.

El tamaño de la muestra fue calculado considerando una "significancia" de 0,05 y un poder estadístico de 90% para detectar una diferencia de 1,33 en el nivel de FT4 entre los dos grupos, según los datos de Borges y colaboradores⁽¹³⁾. El tamaño de la muestra fue de 14 recién nacidos en cada grupo. Las variables continuas fueron descriptas a través de medias, medianas y desvíos estándar y las categóricas a través de proporciones de los datos obtenidos con la muestra. En el análisis fueron utilizados los tests χ^2 o exacto de Fisher para variables categóricas.

Tabla 2. Niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas en la sangre del cordón umbilical

	Asfixiados n=17	No asfixiados n=17	p
T4(mg/dl)	11,2±4,19	10,4±3,22	0,453*
T3(ng/dl)	68(44,2-173,7)	62,5(41,8-90,3)	0,619 §
FT4(ng/dl)	1,37±0,59	1,36±0,24	0,951*
rT3(ng/ml)	2(1,4-2)	1,4(1,1-1,92)	0,037 [§]
TSH(mU/ml)	14,1(7,2-31,1)	10,2(7,7-2,1)	0,07 [§]

Valores expresados en media ± desvío padrón o mediana (percentiles 25-75)

* Test t-Student para muestras pareadas

§ Test Wilcoxon para muestras pareadas

Para evaluar las variables continuas fueron usados los tests "t" de Student o el test Wilcoxon para muestras pareadas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Se obtuvo la aprobación verbal y escrita de los responsables de los recién nacidos que participaron en el estudio.

Resultados

No hubo diferencias entre los grupos con relación a la edad gestacional (39,2±0,9 y 39,3±1,2 semanas asfixiados y no asfixiados, respectivamente), peso de nacimiento (3.178,5±653,4 y 3.238,5±362,7 gramos asfixiados y no asfixiados, respectivamente), sexo (12/5 mujeres/varones en cada grupo), relación AIG/GIG (15/2 en cada grupo), tipo de parto (14/3 vaginal/cesárea en cada grupo) y color (14/3 blanco y no blanco en cada grupo). El grupo de los asfixiados tuvo significativamente más bajos los puntajes de Apgar en el primer y quinto minuto de vida. En la sangre del cordón, el pH y el exceso de base fueron significativamente más bajos y la pCO₂ significativamente más alta. La pO₂ fue menor en este grupo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 1). Las medias de T4, T3, FT4 y TSH fueron semejantes en ambos grupos. La media de rT3 fue significativamente más alta en el grupo de los asfixiados (tabla 2).

En la sangre recogida del recién nacido con 18-24 horas, no se verificó diferencia entre las medias de pH, pCO₂ y exceso de base. La pO₂ fue significativamente superior en el grupo de asfixiados (tabla 3). Hubo una diferencia significativa entre las medias de T4, T3, FT4 y TSH entre los dos grupos, siendo más baja en el grupo

Tabla 3. pH y gases sanguíneos en la sangre del recién nacido con 18-24 horas de vida

	Asfixiados n=17	No asfixiados n=17	p
pH	7,39±0,08	7,45±0,06	0,082*
pCO ₂	28,3±4,98	27,5±5,6	0,669*
pO ₂	109,4±51,5	72,6±16,6	<0,05*
EB	-5,43±5,37	-3,6±2,4	0,36 §

Valores expresados en media ± desvío padrón o mediana (percentiles 25-75)

* Test t-Student para muestras pareadas

§ Test Wilcoxon para muestras pareadas

que sufrió asfixia. La media de rT3 fue semejante en los dos grupos (tabla 4).

Discusión

Diversos agentes interfieren en la función de la tiroides, actuando en varias etapas de su metabolismo. El efecto de la hipoxia sobre las hormonas tiroideas ha sido reconocido desde hace mucho tiempo. En animales, la hipoxia disminuye la función tiroidea y el metabolismo extratiroideo del T4⁽²⁰⁾. De igual manera Moshang y colaboradores⁽²¹⁾ demostraron aumento en los niveles de rT3 en los pacientes con hipoxemia aguda, sugiriendo una disminución en su degradación. En este mismo estudio, se verificó en los pacientes crónicamente hipoxémicos niveles de T3 disminuidos, además de niveles de rT3 elevados, reflejando alteraciones en el metabolismo extratiroideo.

Hay pocos estudios demostrando el efecto de la asfixia perinatal sobre las hormonas tiroideas, y los disponibles demuestran resultados conflictivos, probablemente relacionados a diferencias en la metodología empleada⁽¹³⁻¹⁶⁾.

En nuestro trabajo, el pareamiento de casos y controles permitió que se reuniesen dos series semejantes, en las que la diferencia mayor entre los recién nacidos era la condición de ser o no asfixiado. Además, el pareamiento disminuyó la probabilidad de vicios de confusión al anular la influencia de diversos factores como sexo, edad gestacional, peso, color y tipo de parto sobre los niveles hormonales. Los grupos se diferenciaron debido al hecho de estar o no recibiendo alimentación enteral. La variable nutrición no causó impacto sobre los niveles hormonales en ausencia de desnutrición⁽²²⁾.

En la sangre de cordón, como era previsible, los valores de las medias de pH, EB y pO₂ fueron menores y los

Tabla 4. Niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas en el recién nacido con 18-24 horas de vida, asfixiado y no asfixiado

	Asfixiados n=17	No asfixiados n=17	p
T4(mg/dl)	9,79±2,6	14,7±3,1	<0,001*
T3(ng/dl)	40,8(37,4-80,4)	164(57-222,5)	0,003 §
FT4(ng/dl)	1,85±0,92	2,8±0,74	0,004*
rT3(ng/ml)	1,54(1,2-1,9)	1,3(0,87-2)	0,507 §
TSH(mU/ml)	9,1(6,34-12,9)	14,5(12,9-17,8)	0,008 §

Valores expresados en media ± desvío padrón o mediana (percentiles 25-75)

* Test t-Student para muestras pareadas

§ Test Wilcoxon para muestras pareadas

valores de pCO₂ superiores en el grupo de los asfixiados. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, con excepción de la pO₂.

Con 18 a 24 horas de vida no hubo diferencia entre los dos grupos en cuanto a los valores gasométricos, exceptuando la pO₂ que fue superior en el grupo de los asfixiados. Ese valor más elevado se debe ciertamente al uso de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica en este grupo, con mayor aporte de oxígeno.

Las medias de las hormonas tiroideas en la sangre del cordón umbilical fueron semejantes en los dos grupos, con excepción del rT3, que fue superior en el grupo de los asfixiados. Este resultado se asemeja al de Borges y colaboradores⁽¹³⁾, que no verificaron diferencias en las concentraciones de FT4 y FT3 en la sangre de cordón, y a los de Franklin y colaboradores⁽¹⁵⁾, que no encontraron diferencias estadísticas en la concentración de T4, T3, rT3, FT4, TBG y TSH entre los recién nacidos normales y los que sufrieron asfixia.

La elevación del rT3 observada en la sangre de cordón podría significar una alteración en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, a través de la inhibición de la enzima 5'-deiodinasa, a semejanza de lo que ocurre en la hipoxia aguda⁽²¹⁾.

Por otra parte, en los recién nacidos con 18 a 24 horas de vida se observaron niveles más bajos de T4, T3, FT4 y TSH en los recién nacidos asfixiados, ocurriendo una falla en el aumento de sus niveles basales (en la sangre de cordón), con excepción del FT4. En el estudio desarrollado por Borges y colaboradores⁽¹³⁾ fue visto que en el grupo que sufrió asfixia hubo una falla en el aumento de los niveles de FT4 y FT3 en las primeras 48 horas de vida, aun manteniendo niveles normales de TSH.

Las alteraciones en el metabolismo hormonal tiroideo debidas a enfermedades de origen no tiroideo son conocidas como síndrome del enfermo eutiroideo⁽²³⁻²⁵⁾.

El típico padrón de este síndrome comprende una disminución en la concentración del T3 y un aumento en la concentración del rT3, con una respuesta suprimida del TSH al TRH y solamente una mínima tendencia a declinar los niveles de T4 y TBG séricos⁽²²⁾. El grado de disturbio de la función tiroidea se correlaciona con la severidad de la enfermedad, y el pronóstico es peor cuanto más bajos sean los niveles hormonales^(15,22,24).

Características del síndrome han sido descritas en varias situaciones, como desnutrición proteico-calórica⁽²⁶⁾, posoperatorio de grandes cirugías⁽²⁴⁾, sepsis⁽¹⁵⁾, aspiración de meconio⁽¹⁵⁾ y asfixia⁽¹³⁾. También está asociada al uso de ciertas drogas, como corticosteroides^(25,27-29), dopamina^(27,29), contrastes iodados^(25,27-29), entre otras.

La diferencia en el comportamiento del FT4 y del TSH encontrado en nuestro estudio y en el de Borges y colaboradores⁽¹³⁾ podría ser el reflejo de las múltiples alteraciones que ocurren en este síndrome⁽²³⁻²⁵⁾.

Se concluye que hay diferencias en las concentraciones plasmáticas de T4, T3, TSH y FT4 de los recién nacidos asfixiados, que son menores en este grupo. Deben responder por esas diferencias alteraciones en la producción hormonal y en la metabolización periférica del T4, ya que encontramos niveles bajos de T3 al lado de niveles normales de T3 reversa.

El padrón de las alteraciones encontrado en estas primeras 24 horas es el de un hipotiroidismo central, donde los niveles bajos de hormonas tiroideas son secundarios a la baja concentración de TSH. La duración y la extensión de estos cambios en el metabolismo del recién nacido asfixiado no pudieron ser definidas, pues llevarían a una discusión ética, ya que implicarían la realización de diversas muestras durante varios días, tanto en recién nacidos asfixiados como en no asfixiados.

La importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo normal del cerebro y de la función intelectual y su relación con el pronóstico de los pacientes requiere estudios de acompañamiento que correlacionen alteraciones hormonales con la ocurrencia de secuelas neurológicas. Otra posibilidad es la de estudios que avalúen el papel de la reposición de T4 y/o T3 en los enfermos con niveles hormonales subnormales.

Summary

Objective: to verify the effect of perinatal asphyxia on thyroid hormone levels in term newborn infants.

Methods: we carried out a case-control study with 17 term and asphyxiated (A) and 17 term and control (N)

newborn infants at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were paired according to color of skin, sex, mode of delivery, gestational age, and weight at birth. We collected plasmatic T4, T3, free T4, reverse T3, and TSH of the umbilical cord after 18 to 24 hours of life and from asphyxiated and control newborn infants.

Results: there were no differences in thyroid hormones of cord blood, with the exception of reverse T3, which was higher in A than in controls [median (percentile 25-75): A= 2(1.4-2); N= 1.41 (1.13-1.92); P=0.037]. Thyroid hormone levels were lower in A than in controls on 18-24-hour after birth samples, except for reverse T3, which was similar in both groups [average \pm SD: T4 A= 9.79 \pm 2.59; N=14.68 \pm 3.05; P<0.001; median T3 A= 40.83 (37.4-80.4); N= 164 (56.96-222.5); P=0.003; average \pm SD: free T4 A=1.85 \pm 0.92; N=2.8 \pm 0.74; P=0.004; median: reverse T3 A=1.54 (1.16-1.91); N=1.31(0.87-2); P=0.507; TSH A=9.1 (6.34-12.95); N=14.5(12.9-17.85); P=0.008].

Conclusions: our data suggests that lower T4, free T4, and T3 levels are secondary to lower TSH levels in asphyxiated newborns; also, peripheral metabolism of T4 in asphyxiated infants can be altered due to low T3 and normal reverse T3 levels.

Key words: ASPHYXIA NEONATORUM
THYROID HORMONES

Bibliografía

1. **Phibbs RH.** Delivery room management. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 279-99.
2. **Kaneoka T, Ozono H, Goto U, Aso M, Shirakawa K.** Plasma-nor-adrenalin and adrenalin concentrations in fetomaternal blood: Their relations to fetomaternal endocrine levels, cardiotocographic and mechanocardiographic values, and umbilical arterial blood biochemical profilings. *J Perinatal Med* 1979; 7: 302-10.
3. **Procianoy RS, Giacomini CB, Oliveira MLB.** Fetal and neonatal cortical adrenal function in birth asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 671-4.
4. **Bacigalupo G, Langner K, Schimidt S, Saling E.** Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery - their relationship to the duration of labour. *J Perinat Med* 1987; 15: 45-52.
5. **De Vane GW, Porter JC.** An apparent stress-induced release of arginine vasopressin by human neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1412-6.
6. **Rudolph AM, Itskovitz J, Iwamoto H, Reuss ML, Heymann MA.** Fetal cardiovascular responses to stress. *Semin Perinatol* 1981; 5: 109-21.

7. **Ruth V, Fyhrquist F, Clemons G, Raivio KO.** Cord plasma vaso-pressin, erythropoietin, and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr Res* 1988; 24: 490-4.
8. **Speer ME, Gorman WA, Kaplan SL, Rudolph AJ.** Elevation of plasma concentrations of arginine vasopressin following perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 610-4.
9. **López EN, Lozano JM, García MN, del Río CG, Abril ML.** Concentraciones plasmáticas de péptido natriurético atrial, vasopresina y aldosterona en sangre de cordón umbilical: sus relaciones con la asfíxia perinatal. *An Esp Pediatr* 1990; 3: 49-52.
10. **Pereira DN, Procianoy RS.** Transient elevation of aldosterone levels in perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997; 86: 851-3.
11. **Jones CT, Roebuck MM, Walker DW, Johnston BM.** The role of the adrenal medulla and peripheral sympathetic nerves in the physiological responses of the fetal sheep to hypoxia. *J Dev Physiol* 1988; 10: 17-36.
12. **Cheung CY, Brace RA.** Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1263-8.
13. **Borges M, Lanes R, Moret LA, Balochi D, Gonzalez S.** Effect of asphyxia on free thyroid hormone levels in full term newborns. *Pediatr Res* 1985; 19: 1305-7.
14. **Tahirović HF.** Transient hypothyroxinemia in neonates with birth asphyxia delivered by emergency cesarean section. *J Pediatric Endocrinol Metabol* 1994; 7: 39-41.
15. **Franklin R, O'Grady C.** Neonatal thyroid function: Effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr* 1985; 107: 599-602.
16. **Wilson DM, Hopper AO, McDougall JR, Bayer MF, Hintz RL, Stevenson DK, et al.** Serum free thyroxine values in term, premature and sick infants. *J Pediatr* 1982; 101: 113-7.
17. **Nicoloff JT, LoPresti JS.** Nonthyroidal illnesses. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid - a Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 286-96.
18. **Capurro H, Korichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R.** Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: 120-2.
19. **Battaglia FC, Lubchenco LO.** A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-63.
20. **Galton VA.** Some effects of altitude on thyroid function. *Endocrinology* 1972; 91: 1393-7.
21. **Moshang Jr T, Chance KH, Kaplan MM, Utiger RD, Takahashi O.** Effects of hypoxia on thyroid function tests. *J Pediatr* 1980; 97: 602-4.
22. **Trotta EA.** Síndrome do Doente Eutireóideo em Crianças com Sepsis ou Síndrome Séptica [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1991.
23. **Allen DB, Dietrich KA, Zimmerman JR.** Thyroid hormones metabolism and level of illness severity in pediatric cardiac surgery patients. *J Pediatr* 1989; 114: 59-62.
24. **Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT.** Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946-67.
25. **DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G.** *The Thyroid and its Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
26. **Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB.** The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982; 54: 1229-35.
27. **Wartofsky L, Burman KD.** Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
28. **Stockigt JR.** Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996; 42: 188-92.
29. **Singer PA.** Clinical approach to thyroid function testing. In: Stephen AF, ed. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 41-52.

Correspondencia: Dr. Renato S. Procianoy
R. Tobias da Silva, 99/302 – CEP 90570-020 – Porto Alegre – RS.