

Método de triagem para hipotireoidismo sugerido em recém-nascidos muito prematuros ou de muito baixo peso

A suggested screening method for hypothyroidism in very preterm and/or very low birth weight neonates

Kayvan Mirnia^a , Sina Dindarian^b , Sedra Mohammadi^b , Parastoo Rostami^a , Hozan Mohammadi^{c,*} 

RESUMO

Objetivo: Avaliar a função da tireoide em recém-nascidos muito prematuros ou de muito baixo peso por meio dos níveis de combinação de TSH e T4 livre (FT4).

Métodos: Os critérios de inclusão foram: todos os recém-nascidos muito prematuros (idade gestacional <32 semanas) ou de muito baixo peso (peso ao nascer ≤500g) com teste de função tireoidiana inicial e que foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Taleghani, Tabriz, Irã, de março de 2015 a março de 2016. Os critérios de exclusão foram: ausência de TFT inicial com qualquer anomalia congênita importante.

Resultados: 95 neonatos com idade gestacional média de 29.5 semanas foram incluídos, e os níveis médios de tireotropina e FT4 na 2ª semana pós-natal foram 4.4mIU/L e 1.4ng/dL, respectivamente. Dois dos pacientes apresentavam concentração sérica de TSH >25mIU/L, considerada hipotireoidismo primário permanente. Entre nove casos de hipotiroxinemia, dois tinham níveis elevados de TSH (10.8±0.4mIU/L ao final de 8 semanas) e concentração normal de FT4 e foram considerados hipotireoidismo transitório. Sete casos tinham níveis normais de TSH (1,6±1,0mIU/L em 2 semanas, 3,5±2,8mIU/L em 8 semanas) e baixas concentrações de FT4.

Conclusões: A concentração combinada de TSH e FT4 venoso no final do primeiro mês pós-natal pode ser uma abordagem eficiente para detectar hipotireoidismo neonatal.

Palavras-chave: Hipotireoidismo congênito; Recém-nascidos pré-termo; Tirotropina; Tiroxina.

ABSTRACT

Objective: To assess thyroid function in very preterm or very low birth weight (VLBW) neonates by measuring combination levels of thyroid-stimulating hormone TSH and free T4 (FT4)

Methods: Inclusion criteria were defined as all very preterm (gestational age <32 weeks) or VLBW (birth weight ≤1500g) neonates with initial Thyroid Function Test (TFT) who were admitted to the Neonatal Intense Care Unit (NICU) of Taleghani Hospital, Tabriz, Iran, from March 2015 to March 2016. Exclusion criteria were the absence of initial TFT with any major congenital anomaly. The primary value of TSH was evaluated at 3–5 days, and mean levels of TSH with FT4 were measured at 2, 4, and 8-weeks.

Results: Ninety-five neonates with a mean gestational age of 29.5 weeks were included, and the mean levels of thyrotropin and FT4 at postnatal week two were 4.4mIU/L and 1.4ng/dL, respectively. Two of the patients had serum TSH concentration >25mIU/L that was considered as permanent primary hypothyroidism. Among nine hypothyroxinemia cases, two had elevated TSH levels (10.8±0.4mIU/L at the end of 8 weeks) and normal FT4 concentration, and were considered transient hypothyroidism. Seven cases had normal TSH levels (1.6±1.0mIU/L at 2 weeks, 3.5±2.8mIU/L at 8 weeks) and low FT4 concentrations.

Conclusions: Combined venous TSH and FT4 concentration at the end of the first postnatal month can be an efficient approach for detecting neonatal hypothyroidism.

Keywords: Congenital hypothyroidism; Infant, premature; Thyrotropin; Thyroxine.

*Autor correspondente. E-mail: dr.hozan.mmd@gmail.com; hozan.mohammadi@tbzmed.ac.ir (H. Mohammadi).

^aTehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

^bUrmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

^cTabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Recebido em 21 de setembro de 2020; aprovado em 01 de abril de 2021.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo em recém-nascidos muito prematuros (idade gestacional <32 semanas) ou de muito baixo peso ao nascer (RNMBP, peso ao nascer ≤1500gr) é mais comum do que em bebês nascidos a termo.¹ Portanto, quantidades adequadas de hormônios tireoidianos (HT), como Tri-iodotironina (T3) e Tiroxina (T4), não são produzidos de forma eficiente pela tireoide durante as primeiras semanas desses neonatos, sendo mais grave em casos de baixo peso ao nascer e em neonatos pequenos.²⁻⁴ O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide fetal (HPT) começa a funcionar no meio da gestação, mas continua a evoluir até o parto. Portanto, na primeira metade da gravidez, as concentrações de HT são baixas no feto e ele é totalmente dependente do HT materno. O estado da tireoide da mãe e da placenta ajusta o suprimento de HT ao feto.⁵ A hipotiroxinemia transitória é observada com mais frequência em bebês nascidos antes da 30ª semana de gestação e é definida por uma redução pós-natal temporária de HT com níveis elevados de hormônio estimulador da tireoide (TSH).⁶ Nos estágios iniciais da gravidez, o hipotireoidismo materno por si só e o hipotireoidismo congênito (HC) pós-parto podem levar a distúrbios do neurodesenvolvimento significativos e prejuízo cognitivo em neonatos. Sabe-se que o fato de o hipotireoidismo ser mais frequente em neonatos muito prematuros está relacionado a vários fatores, incluindo um aumento súbito na necessidade de HT para termogênese, HPT imaturo não funcional, tireoide com capacidade imatura, interrupção da transferência materno-fetal, doença não tireoidiana em bebês muito prematuros e deficiência de iodo.^{2,3,7} A prevalência da doença parece variar de acordo com características geográficas e climáticas.⁸ Três métodos de rastreamento são usados para HC: I) Método primário de TSH com cartão de rastreio, II) Método T4 primário e III) Método combinado de TSH venoso primário e T4. Testes de triagem de recém-nascidos no Irã são baseados no primeiro método (TSH primário com cartão de triagem), que não verifica os níveis de T4 livre (FT4).^{8,9} No hipotireoidismo central e estado de hipotiroxinemia com elevação retardada de TSH, o TSH primário não fica sempre elevado em recém-nascidos muito prematuros e RNMBP. Em alguns casos de HC primário, o TSH pode estar elevado no início e aumentar nos testes de acompanhamento (2, 4 e 8 semanas pós-natal).^{7,10} O julgamento clínico dos médicos é útil e tem um papel importante na avaliação do HC. Portanto, no caso de resultados de teste de tireoide normal ou alto, os médicos não devem ignorar seu julgamento clínico e experiência.¹¹ Além disso, o hipotireoidismo pode ser adquirido mesmo após a triagem neonatal de rotina.^{7,9,10} Neste estudo, nos concentramos na eficiência da concentração venosa combinada de TSH e FT4 um mês após a detecção de HC em recém-nascidos muito prematuros e/ou

RNMBP que apresentaram níveis normais ou ligeiramente elevados de TSH durante a triagem neonatal.

MÉTODO

Todos os recém-nascidos muito prematuros (idade gestacional <32 semanas) e/ou RNMPB (peso ao nascer ≤1500gr) com teste de função tireoidiana inicial (TFT) admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital de Taleghani, Tabriz, Irã, de março 2015 a março de 2016 foram incluídos. De 222 pacientes, apenas 95 casos que tiveram TFT inicial foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram: recém-nascidos sem TFT inicial e com quaisquer anomalias congênitas importantes. Obtivemos os dados clínicos desses 95 casos pelos prontuários médicos, avaliamos os fatores perinatais e pós-natais retrospectivamente e tentamos acompanhar todos eles na UTIN (nossa clínica de acompanhamento) por três anos. Os fatores demográficos e o índice de Apgar no 1º e 5º minutos são apresentados na Tabela 1.

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde iraniano (Pacote de serviços de acompanhamento de bebês de alto risco do Irã baseado no artigo de Heidarzadeh et al.).¹² No Irã, com base na diretriz, todos os neonatos muito prematuros e RNMBP foram avaliados quatro vezes em 3–5 dias, 2 semanas, 4 semanas e 8 semanas pós-natal apenas medindo o TSH. Solicitamos que a amostragem pós-natal de 4 semanas (final do primeiro mês) fosse substituída pelo teste FT4, além de realizar a verificação de rotina do TSH. Haverá apenas dois momentos de amostragem se o TSH estiver abaixo de 5mIU/L: o primeiro nos 3–5 dias pós-natal, verificando-se apenas o TSH de rotina, e o segundo 4 semanas após o nascimento, adicionando-se o FT4 à verificação de rotina de TSH.¹² Os valores de TSH dos recém-nascidos nos primeiros cinco dias pós-natal foram verificados por meio de amostra venosa. Os neonatos com níveis de TSH acima de 50mIU/L foram considerados portadores de HC primário e o tratamento foi iniciado. Se o TSH estivesse entre 25 e 50mIU/L, coletávamos outra amostra venosa e iniciávamos o tratamento. Se a segunda amostra confirmasse o mesmo resultado, o neonato era considerado portador de HC primário. Em neonatos com níveis de TSH inferiores a 25mIU/L e superiores a 5mIU/L, verificamos os níveis de FT4 e TSH 2 semanas, 4 semanas e 8 semanas após o nascimento (Tabelas 2 e 3). Os neonatos com níveis normais de TSH e FT4 foram considerados normais, portanto, não havia razão para acompanhá-los. Em neonatos com TSH ligeiramente elevado e níveis baixos de FT4, ou com TSH normal e níveis baixos de FT4, verificamos duas vezes seus níveis de TSH e FT4 4 semanas e 8 semanas após o parto. Quando os níveis de TSH estavam normais e os de

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes estudados.

	Grupo de hipotireoidismo congênito (n=11)	Grupo de hipotireoidismo não congênito (n=84)	p-valor
Peso ao nascer (g)	1,262±302	1,367±267	0,423
Sexo masculino [n(%)]	4 (36)	45 (53)	0,283
Idade da mãe (anos)	24±6	25±6	0,910
Idade gestacional (semanas)	29±2	29±1	0,394
Apgar no 1º minuto	7,6±1,6	7,5±0,9	0,139
Apgar no 5º minuto	8,5±1,6	8,7±1,4	0,950
Pré-eclâmpsia [n(%)]	7 (8)	2 (18)	0,294
Diabetes gestacional [n(%)]	0 (0)	1 (1)	0,716
Gestação múltipla [n(%)]	1 (9)	29 (34)	0,880
Parto cesariano [n(%)]	6 (54)	52 (63)	0,569

Tabela 2 Idade gestacional média, níveis de tireotropina e níveis de T4 livre com base na classe de peso duas semanas após o parto.

Número de pacientes	Peso ao nascer (g)	Idade gestacional (semanas)	Tireotropina* (mIU/L)	FT4 * (ng/dL)
10	750–1009	27,0	3,2	1,1
23	1010–1269	29,0	4,3	1,3
40	1270–1529	30,0	5,7	1,5
17	1530–1789	30,2	3,0	1,3
4	1790–2049	31,0	2,9	1,5
1	2050–2309	30,0	2,1	1,9

FT4: T4 livre; Valor normal do TSH: 0,5-5mIU/L; Valor normal de FT4: 0,6-2ng/dL; * valores médios.

Tabela 3 Grupos de neonatos com níveis anormais de TSH ou FT4 durante os testes pós-natais.

Paciente	Grupo	Idade gestacional (semanas)	Peso ao nascer (g)	TSH (mIU/L) na 2ª semana	FT4 (ng/dL) na 2ª semana	TSH (mIU/L) na 4ª semana	FT4 (ng/dL) na 4ª semana	TSH (mIU/L) na 8ª semana	FT4 (ng/dL) na 8ª semana	Diagnóstico no acompanhamento
1	Ia	31	1,450	33,2	–	28,7	–	–	–	(+)
2	Ia	31	1,270	38,4	–	31,2	–	–	–	(+)
3	IIb	30	1,210	9,7	0,8	–	–	10,5	0,4	(+)
4	IIb	31	1,450	6,1	0,7	–	–	11,2	0,7	(+)
5	IIc	31	1,150	3,0	0,7	–	–	5,8	0,4	(+)
6	IIc	26	750	2,5	0,0	12,2	0,4	8,2	0,4	(+)
7	IIc	29	1,500	1,0	0,6	3,1	0,6	2,9	0,4	(+)
8	IIc	27	950	0,5	0,5	–	–	1,0	0,3	(+)
9	IIc	31	1,560	0,2	0,1	–	–	0,0	0,1	(+)
10	IIc	28	900	2,3	0,2	3,1	0,4	4,4	0,3	(+)
11	IIc	31	1,700	2,2	0,6	–	–	2,7	0,3	(+)

Grupo Ia: TSH>25mIU/L (primeiros cinco dias pós-natal); Grupo Ib: TSH> 5mIU/L (primeiros cinco dias pós-natal); Grupo IIa: 0,5<TSH<5mIU/L, T4 Livre> 0,6ng/dL (na 8ª semana pós-natal); Grupo IIb: TSH>5mIU/L, T4 livre>0,6ng/dL (na 8ª semana pós-natal); Grupo IIc: 0,5<TSH<5mIU/L, T4 Livre <0,6ng/dL (na 8ª semana pós-natal); TSH: hormônio estimulador da tireoide; FT4: T4 livre.

FT4 baixos, consideramos hipotireoidismo transitório com necessidade de tratamento.^{13,14} (Figura 1). Os níveis de TSH e FT4 foram verificados pelo leitor Eliza, modelo stat fax 2100, fabricado nos EUA.

As variáveis de morbidade e desfecho foram: síndrome do desconforto respiratório (SDR), convulsão, hemorragia intraventricular (HPIV) (\geq grau III),¹⁵ enterocolite necrosante (ECN) (classificação Bell \geq II),¹⁶ sepse (cultura positiva e sinais clínicos de infecção sistêmica),¹⁷ displasia broncopulmonar (DBP) (dependência de oxigênio nos primeiros 28 dias de vida),¹⁸ retinopatia da prematuridade (RDP) (estágio alto com necessidade de laserterapia),¹⁹ e persistência do canal arterial (PCA) (Tabela 4).

Realizamos o teste t de Student para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para variáveis nominais. A análise estatística foi feita no IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22. Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão

(DP). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Este estudo foi registrado no IR.TBZMED.REC.1397.589, no Comitê de Ética da Universidade de Ciências Médicas de Tabriz.

RESULTADOS

Noventa e cinco neonatos com idade gestacional média de 29,5 semanas foram incluídos na amostra e divididos em dois grupos com base nos níveis de TSH nos primeiros cinco dias pós-natal. Na segunda semana pós-natal, os níveis médios de tireotropina e FT4 com base no peso foram 4,4mIU/L e 1,4ng/dL, respectivamente (Tabela 2). Dois dos pacientes com TSH > 25 mIU/L foram considerados um grupo altamente suspeito. Foi feito acompanhamento de 2 e 4 semanas apenas pela medição do nível de TSH ($35,8 \pm 3,6$ mIU/L), e eles foram

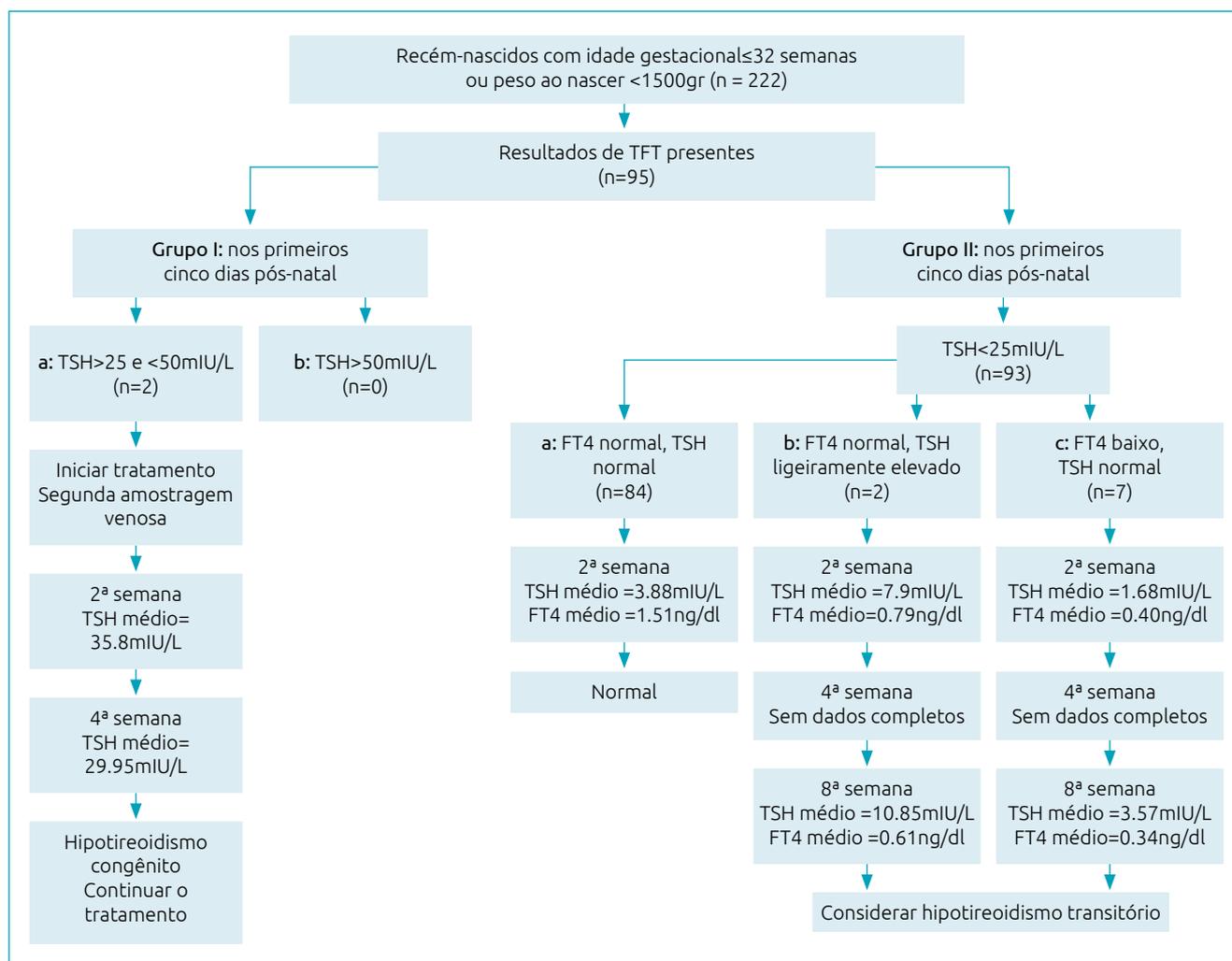


Figura 1 Fluxograma do estudo.

diagnosticados com hipotireoidismo primário permanente. Os dois casos eram neonatos gêmeos e o acompanhamento mostrou que estavam em tratamento com Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO). De 97,8% (n=93) dos pacientes com TSH <25mIU/L, 88,4% (n=84) tiveram níveis de TFT inicial normais. Dos nove casos de hipotiroxinemia, dois apresentavam níveis elevados de TSH (10,8±0,4mIU/L ao final de 8 semanas) e concentração normal de FT4; esses casos foram tratados com Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO). Após 8 semanas de acompanhamento, eles foram considerados com hipotireoidismo primário transitório. Sete casos tinham níveis normais de TSH (1,6±1,0mIU/L na segunda semana e 3,5±2,8mIU/L na oitava semanas) e baixas concentrações de FT4 (Figura 1). Os pacientes também foram

acompanhados por oito semanas para monitorar o hipotireoidismo transitório. Dois deles foram monitorados até o final do período e receberam Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO) até os três anos de idade. Após esse período, a medicação foi suspensa devido ao escore ASQ normal, mas sua altura estava no 5º percentil, aproximadamente. Os outros cinco casos foram acompanhados e receberam Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO) até os quatro meses de vida, mas infelizmente, após esse período, não voltaram à nossa clínica de acompanhamento na UTIN (Tabela 3 e Figura 2). Nosso ponto de corte para hipertireoidismo foi TSH abaixo de 0,5mIU/L. Reduzimos a dose em dois casos. Além disso, não observamos sintomas clínicos de hipertireoidismo em nossos pacientes.

Tabela 4 Morbidade e resultados.

	Grupo de hipotireoidismo congênito (n=11)	Grupo de hipotireoidismo não congênito (n=84)	p-valor
SDR [n(%)]	6 (54)	60 (71)	0,253
PCA [n(%)]	4 (36)	14 (16)	0,117
Convulsão [n(%)]	1 (9)	0	0,005
Sepse [n(%)]	2 (18)	18 (21)	0,804
HPIV (≥grau III) [n(%)]	1 (9)	16 (19)	0,418
ECN (≥estágio II) [n(%)]	0 (0)	2 (2)	0,605
DBP (≥moderado) [n(%)]	4 (5)	0 (0)	0,460
ROP (necessitando de cirurgia a laser) [n(%)]	0 (0)	2 (2)	0,605

SDR: síndrome do desconforto respiratório; PCA: persistência do canal arterial; HPIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolite necrosante; DBP: displasia broncopulmonar; ROP: retinopatia da prematuridade.

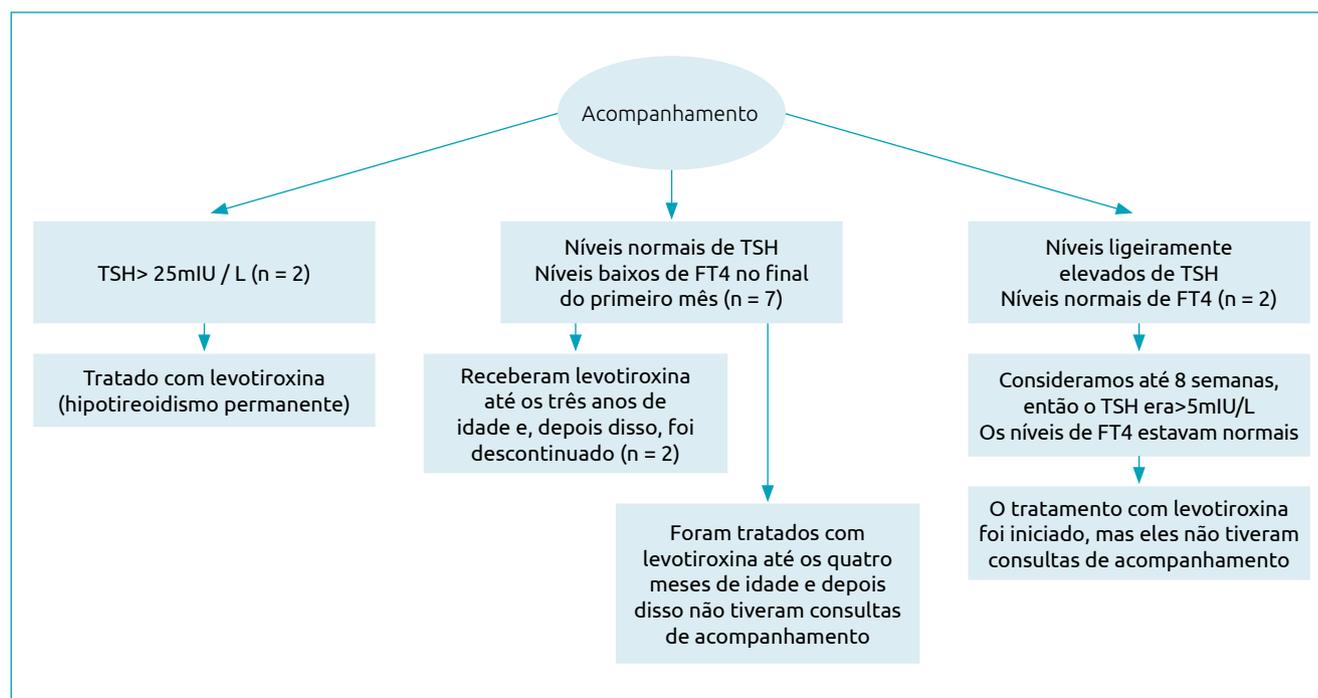


Figura 2 Fluxograma de acompanhamento.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados deste estudo, a verificação de TSH e FT4 no final do primeiro mês (4 semanas pós-parto) em neonatos prematuros ajuda a realizar um diagnóstico preciso de hipotireoidismo e evita diagnósticos incorretos. O Hospital Taleghani é uma maternidade de referência que admite pacientes de quatro províncias, localizado no oeste e noroeste do Irã. Conforme demonstrado no fluxograma, 127 casos não puderam retornar para consulta em nossa clínica de acompanhamento devido a longas distâncias. Tratamos os recém-nascidos com TSH alto e níveis normais de FT4 após o primeiro mês de idade. Pode-se observar na Figura 1 que a verificação dos níveis de FT4 nos primeiros dias pode não ser útil para diagnosticar o hipotireoidismo, mas a verificação no final do primeiro mês ou 8 semanas pós-natal pode orientar os médicos em relação ao hipotireoidismo transitório. Por exemplo, dois casos em nosso estudo foram acompanhados e tratados com Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO) por três anos. A Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO) foi mantida até que o resultado do teste de TSH voltasse ao normal. Os demais pacientes foram acompanhados e receberam o medicamento por cerca de quatro meses. Monitoramos os neonatos para sintomas de hipertireoidismo, mas nenhum sintoma significativo foi detectado. Também acompanhamos neonatos com uma ligeira elevação nos níveis de TSH e níveis normais de FT4 no final do período pós-natal de 8 semanas. Entre os pacientes com ligeira elevação dos níveis de TSH e níveis normais de FT4, apenas dois casos foram reconhecidos como hipotireoidismo e tratados com Levotiroxina (15µgr/kg/dia PO). Isso sugere que, em casos com ligeira elevação dos níveis de TSH ($TSH > 5$ e < 10 mIU/L) e níveis normais de FT4, a conduta correta seria aguardar e acompanhar o paciente por 8 semanas. Essa abordagem é importante porque qualquer aumento nos níveis de TSH após 8 semanas levará o médico a um diagnóstico de hipotireoidismo e evitará que a condição seja esquecida. O maior desafio em nosso estudo foi responder à seguinte questão: precisamos verificar os níveis de FT4 no final do primeiro mês em neonatos muito prematuros? As diretrizes do Ministro da Saúde iraniano não preconizam essa abordagem, mas a maioria de nossos colegas em vários centros de UTIN verifica os níveis de FT4 na prática. Outro desafio era confiar em testes com cartões de triagem em UTIN para neonatos muito prematuros. Concluímos que não podemos confiar apenas nos cartões de rastreamento, sendo também necessário coletar amostras venosas e acompanhar alguns casos por 8 semanas para tomar as decisões adequadas. Embora os níveis de TSH aumentem e atinjam um limite (menos de 5 mIU/L) 24 a 48 horas após o nascimento, esse declínio pode não ocorrer em neonatos muito prematuros, e os níveis de TSH podem permanecer altos, em 6 a 10 mIU/L. Nesses casos, não

iniciamos o tratamento imediatamente e sugerimos acompanhar o recém-nascido todas as semanas até que os níveis de TSH estejam abaixo de 5 mIU/L nas semanas 4 a 8. Se os níveis não diminuíssem e permanecessem ligeiramente acima do normal ou mesmo aumentassem ao final das 8 semanas, iniciáramos o tratamento. Este estudo também não foi capaz de sugerir qualquer abordagem específica para gerenciar pacientes com níveis de TSH entre 10 e 25 mIU/L.^{20,21}

Existem vários métodos de triagem de HC em diferentes países. Esses métodos de rastreamento incluem TSH, FT4 ou métodos combinados de TSH e FT4. Por exemplo, os métodos combinados de TSH e FT4 são usados em alguns estados dos Estados Unidos nos quais os níveis de TSH e FT4 são verificados em RNMBP 2, 6 e 10 semanas após o nascimento, bem como na triagem neonatal. Esse procedimento é definido pelas políticas do Programa de Triagem de Neonatos da Nova Inglaterra e é seguido desde 1996. Desde então, a triagem de HC foi implementada no Irã, e principalmente a abordagem primária de TSH tem sido usada. Neste estudo, medimos os níveis de TSH nos primeiros cinco dias pós-natal, mas também verificamos os níveis de FT4 em neonatos com $TSH < 25$ mIU/L 2, 4 e 8 semanas pós-natal para detectar neonatos muito prematuros ou RNMBP com início tardio de hipotireoidismo transitório. Dussault et al. tiveram como objetivo comparar a eficácia de uma abordagem primária de TSH com uma abordagem primária de FT4 em um estudo no Quebec.²² Usando uma abordagem primária de TSH, dois casos de HC permanente entre 93.000 neonatos foram perdidos, enquanto a abordagem primária de FT4 foi capaz de detectá-los. A abordagem primária de FT4 também resultou em um caso de HC permanente não detectado. No entanto, a abordagem primária de TSH o detectou. A American Academy of Pediatrics²³ afirmou que a abordagem primária do TSH deixou de lado a elevação tardia do TSH em neonatos com deficiência de Globulina de Ligação à Tireoide, hipotireoidismo central e hipotiroxinemia. As limitações da abordagem primária de FT4 também incluem a ausência de HC em neonatos com concentrações normais de FT4 e aumento tardio dos níveis de TSH. Como a elevação tardia dos níveis de TSH é comum em neonatos com baixo ou muito baixo peso ao nascer, os médicos não devem negligenciar as limitações das abordagens. Mandel et al.²⁴ concordam com essa afirmação ao sugerirem que, além do método de rastreamento primário de TSH, os níveis de FT4 também devem ser medidos com uma segunda amostra de sangue em todos os neonatos com baixo ou muito baixo peso ao nascer. Nosso estudo detectou nove casos de hipotireoidismo com níveis normais ou ligeiramente elevados de TSH nos cinco primeiros dias pós-natal e 2 semanas pós-natal. Pudemos detectar esses casos usando

a triagem FT4, além de uma abordagem primária de TSH. No estudo conduzido por Mitchell et al.²⁵, foram relatados nove casos de hipotireoidismo transitório de início tardio. Além disso, Frank et al.²⁶ detectaram que dois de 48 casos de RNMBP apresentavam hipotireoidismo de início tardio. Esses relatórios mostram a importância de se considerarem métodos de rastreamento de HC mais eficientes, em vez de aplicar apenas uma abordagem primária de TSH ou FT4. Com base nas diretrizes do Ministério da Saúde iraniano, os neonatos são examinados quatro vezes, e duas vezes apenas no protocolo sugerido por nós. Como resultado deste protocolo, não infligimos mais amostragem em neonatos e, ao mesmo tempo, aumentamos a precisão dos testes diagnósticos adicionando os níveis de FT4 à verificação de rotina de TSH na amostragem pós-natal de 4 semanas. Também avaliamos a correlação entre convulsão e disfunção tireoidiana. Observamos correlação estatisticamente significativa, mas novos estudos são recomendados devido ao número pequeno de casos. Este estudo mostra que precisamos desenhar um novo protocolo para o manejo dos diferentes níveis de TSH e FT4, comparando o cartão de rastreamento do TSH ao TSH venoso em neonatos muito prematuros e acompanhando-os em longo prazo quanto aos aspectos do neurodesenvolvimento. Consideramos que o método do cartão de triagem não seja confiável para triagem de neonatos prematuros.

Nosso estudo teve algumas limitações: nosso centro de saúde é um hospital especializado de referência e muitos neonatos foram admitidos de diferentes províncias. Consequentemente, não foi possível acompanhar todos eles devido a longas distâncias. Alguns casos tiveram alta antes da segunda semana de vida e não retornaram ao nosso ambulatório, sendo retirados do estudo. Enquanto isso, nosso estudo revelou pelo menos dois casos que necessitaram de tratamento por três anos. Acreditamos que o tratamento até mesmo de um único caso é vantajoso em termos de custos. Além disso, a validade externa do estudo não é clara porque os resultados de 127 neonatos foram perdidos.

Em um estudo de Lee et al.,⁷ nenhuma relação significativa foi observada entre disfunção tireoidiana e fatores demográficos, incluindo idade gestacional, peso ao nascer, sexo, índice de Apgar no 1º e 5º minutos, hipertensão induzida pela gravidez materna (PIH) e DMG, enquanto houve uma correlação significativa entre ser Pequeno para a Idade Gestacional (PIG) e disfunção tireoidiana. Não avaliamos a relação entre disfunção tireoidiana e PIG em nosso estudo, mas outros achados foram semelhantes. Também verificamos alguns outros fatores demográficos, como idade materna, tipo de parto e neonatos gêmeos para observar sua correlação potencial com a disfunção tireoidiana. A correlação entre essas variáveis também

foi insignificante. Alguns estudos têm avaliado a correlação entre SDR e disfunção tireoidiana. Nos estudos conduzidos por Cuestas et al.²⁷ e Abuassi et al.²⁸, foi detectada correlação entre SDR e disfunção tireoidiana. Por outro lado, Williams et al.²⁹ e Lee et al.⁷ não reportaram correlação entre esses dois fatores. Os achados de nosso estudo também sugerem que não há correlação estatisticamente significativa entre SDR e disfunção tireoidiana. Assim, os resultados são controversos e parece haver necessidade de mais investigações nesta área. Descobrimos que a correlação entre disfunção tireoidiana e algumas morbidades como sepse, HPIV, ECN, PCA, DBP e RDP não é significativa. Lee et al.⁷ concordam com esses achados. No entanto, Abuassi et al.²⁸ afirmam que a disfunção tireoidiana pode ser induzida por sepse tardia, HPIV e ECN, e a principal razão para esse fenômeno pode ser a resposta inflamatória aguda das citocinas. Carrascosa et al.¹ também sugeriram que neonatos com PCA são mais suscetíveis à disfunção tireoidiana.

Recomendamos o uso de coletas venosas de TSH em recém-nascidos muito prematuros e RNMBP após 72 horas da admissão hospitalar. Se os níveis de TSH estiverem entre 6 e 10mIU/L, os neonatos devem ser examinados semanalmente durante 4 semanas. Em seguida, os níveis de TSH e FT4 são verificados no final do primeiro mês em todos os recém-nascidos muito prematuros e RNMBP. Se os níveis de TSH ainda estiverem altos ou aumentando após 8 semanas e os níveis de FT4 estiverem normais, sugerimos iniciar o tratamento (Levotiroxina – 15µgr/kg/dia PO). Se os níveis de FT4 diminuírem após 4 semanas e os níveis de TSH estiverem normais, recomendamos iniciar o tratamento (Levotiroxina – 15µgr/kg/dia PO). Medir os níveis de FT4 nos primeiros dias de internação pode não ajudar no diagnóstico de hipotireoidismo. Como resultado deste protocolo, não faremos mais amostragem em neonatos. Ao mesmo tempo, aumentamos a precisão dos testes de diagnóstico adicionando FT4 à verificação de rotina de TSH na amostragem pós-natal de 4 semanas (no final do primeiro mês), e o método de avaliação combinado de TSH e FT4 em 4 semanas pós-natal pode ser eficiente e econômico para detectar hipotireoidismo em neonatos e prevenir a falta de um diagnóstico e seus efeitos colaterais adversos.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a contribuição de todos os funcionários da UTIN do Hospital Taleghani de Tabriz.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu bolsa específica de nenhuma agência de fomento do setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos autores

Desenho do estudo: Mirnia K. *Coleta de dados:* Mohammadi H, Dindarian S, Mohammadi S. *Análise dos dados:* Dindarian S, Mirnia K, Mohammadi H. *Redação do manuscrito:*

Dindarian S, Mohammadi S, Mohammadi H. *Revisão do manuscrito:* Mirnia K, Rostami P. *Supervisão do estudo:* Mirnia K, Rostami P.

Declaração

O banco de dados que deu origem ao artigo está disponível em repositório aberto: Sistema de Informação em Saúde do Hospital Tabriz Taleghani.

REFERÊNCIAS

- Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick the very preterm neonates 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:237-44. <https://doi.org/10.1515/jpem.2008.21.3.237>
- van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after the very preterm birth. *Semin Neonatol.* 2004;9:3-11. [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00114-3)
- Zoeller RT. Editorial: local control of the timing of thyroid hormone action in the developing human brain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3114-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0950>
- Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr.* 2002;54:383-400.
- Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of neonate's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology.* 2000;62:36-41. [https://doi.org/10.1002/1096-9926\(200007\)62:1<36::aid-tera8>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1096-9926(200007)62:1<36::aid-tera8>3.0.co;2-w)
- Williams FL, Mires GJ, Barnett C, Ogston SA, Toor H, Visser TJ, et al. Transient hypothyroxinemia in the very preterm neonates: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4599-606. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0214>
- Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight the very preterm neonates. *Korean J Pediatr.* 2015;58:224-9. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.6.224>
- Dorreh F, Yousefi P, Javaheri J, Eshrati B, Amiri Z. Evaluation of 6 years performance of the screening program of Congenital Hypothyroidism in Markazi Province (2012-2006). *J Arak Uni Med Sci.* 2013;16:39-45.
- Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring of iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid.* 2002;12:915-24. <https://doi.org/10.1089/105072502761016557>
- Escobar G, Obregón M, Rey FE. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3975-87. <https://doi.org/10.1210/jc.85.11.3975>
- Mitchell ML, Hsu HW, Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. Unresolved issues in the wake of of newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2016;173:228-31. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.024>
- Heidarzadeh M, Jodiery B, Mirnia K, Akrami F, Hosseini MB, Heidarabadi S, et al. Creating the action model for high-risk infant follow up program in Iran. *Iran J Public Health.* 2013;42:1309-15. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.156072>
- Soldin SJ, Morales A, Albalos F, Lenherr S, Rifai N. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, freeT4, freeT3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem.* 1995;28:603-6. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(95\)00038-5](https://doi.org/10.1016/0009-9120(95)00038-5)
- Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-8-15>
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of neonates with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-201. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6)
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight neonates with neonatal infection. *Jama.* 2004;292:2357-65. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2357>
- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet.* 2006;367:1421-31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68615-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68615-7)
- Suelves AM, Shulman JP. Current screening and treatments in retinopathy of prematurity in the US. *Eye Brain.* 2016;8:37-43. <https://doi.org/10.2147/eb.s94439>
- Azizi F, Oladi B, Abadi MT, Pour RH. Screening for detection of congenital hypothyroidism in tehran: effect of iodine deficiency on transient elevation of TSH in children. *Res Med.* 1994;18:34-8.
- Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight, and very low birth weight neonates: a systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59:3-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.04.006>
- Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:849-52. <https://doi.org/10.1210/jcem-56-4-849>

23. American Academy of Pediatrics. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117:2290-303. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>
24. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight neonate. *Thyroid*. 2000;10:693-5. <https://doi.org/10.1089/10507250050137770>
25. Mitchell M, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ. Screening very-low-birth-weight neonates for congenital hypothyroidism. *Lancet*. 1994;343:60-1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90918-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90918-0)
26. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight neonates: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*. 1996;128:548-54. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70368-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70368-2)
27. Cuestas RA, Engel RR. Thyroid function in the very preterm neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1979;94:643-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80042-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80042-6)
28. Abuassi V, Merchant K, Abramson D. Postnatal triiodothyronine concentrations in healthy the very preterm neonates and in neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 1977;11:802-4. <https://doi.org/10.1203/00006450-197707000-00004>
29. Williams FL, Ogston SA, Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in the very preterm neonates: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5954-63. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1049>