

MARIA HELENA BAPTISTA NUNES DA SILVA

**Hormônios tireoidianos em recém-nascidos
a termo com sepse neonatal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Dra. Maria Cristina Korbage de Araujo

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Maria Helena Baptista Nunes da
Hormônios tireoidianos em recém nascidos a termo com sepse neonatal / Maria
Helena Baptista Nunes da Silva. -- São Paulo, 2007.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.
Área de concentração: Pediatria.
Orientador: Maria Cristina Korbage de Araujo.

Descritores: 1.Recém nascido 2.Triiodotironina 3.Triiodotironina reversa
4.Tireoxina 5.Hormônios tireóideos 6.Sepse 7.Choque séptico

USP/FM/SBD-408/07

Essa Dissertação de mestrado é dedicada

***Aos meus pais,
Orlanda Maria Ruivo Baptista Nunes da Silva,
Dinoalto Nunes da Silva,***

***À pessoa que considero como uma segunda mãe, minha
orientadora, Dra. Maria Cristina Korbage de Araujo.***

“Não importa o quanto você já viveu. O que importa é o quanto você aprendeu. Nunca permita que as palavras pessimistas possam fazê-lo desistir de seus objetivos. Lute, siga em frente e seja sempre um vencedor”

Willian Netto Candido

Agradecimentos

***Aos meus pais,
Orlanda Maria Ruivo Baptista Nunes da Silva e
Dinoalto Nunes da Silva,
pelo exemplo de vida, honestidade, integridade e
respeito ao próximo.***

***Aos meus irmãos, cunhados, sobrinho e avó pelo amor, carinho,
incentivo e estímulo para a realização deste estudo.***

***À Dra. Maria Cristina Korbage de Araujo, pela sua paciência,
carinho, compreensão, amor, dedicação à ciência e a mim; bem como
aos seus familiares, Dr. Raul, Mariana e Juliana, pela tolerância e apoio,
por compreender incondicionalmente os momentos ausentes de
esposa e mãe.***

À Prof. Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz, por toda a sua paciência, carinho, incentivo, sugestões e principalmente por todo seu ensinamento e exemplo de mestre, médica e pesquisadora e de ser humano.

À Prof. Dra. Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon, por seu carinho, ensinamento, estímulo, exemplo de vida.

Ao Prof. Dr. Flávio Adolfo Costa Vaz, pelo exemplo de professor e de pesquisador dedicado, pelas sugestões e pelo seu exemplo de vida acadêmica.

À Dra. Thais Della Manna, pela sugestões.

Aos colegas, à equipe de enfermagem e aos residentes da UCINE, pelo incentivo, amizade, colaboração e auxílio na coleta de exames.

Às mães e familiares dos recém-nascidos que possibilitaram este estudo.

Ao Dr. Alexandre Archanjo Ferraro, pelo auxílio e sugestões das análises estatísticas.

À equipe da SCCIH, pelas informações e colaboração.

À Léa Campos de Oliveira, Karina Hatamoto Kawasato e funcionários do laboratório de análises clínicas do Instituto da Criança, pelo apoio e valiosa colaboração.

À Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelo apoio no auxílio da localização dos artigos e na realização da revisão das referências bibliográficas.

Às funcionárias da pós-graduação do Instituto da Criança, Adriana Trindade Bezerra Bastos da Silva, Solange Ribollo Bastieri Serôdio, Denize T. Costa.

Aos funcionários do SAME, pela colaboração.

À Rosely Zenker Barbosa Lopes, pela ajuda na correção do português.

À Elaine Maria Segato Rizzo, pela ajuda na digitação dos gráficos.

À Milene R. Rocha e Nivaldo L. Rocha, pelo profissionalismo e atenção, pela ajuda na reprodução xerográfica dos artigos científicos.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	04
2.1. Fisiologia dos hormônios	05
2.2. Sepsis neonatal	14
2.3. Doença não tireoidiana	16
3. OBJETIVOS	22
4. MÉTODOS	24
4.1. Análise estatística	30
5. APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA	32
6. RESULTADOS	34
7. DISCUSSÃO	51
8. CONCLUSÕES	65
9. ANEXOS	68
10. REFERÊNCIAS	85

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para a Idade Gestacional
CDC	Center for Disease Control
CIUR	Retardo de Crescimento Intra-Uterino
D1	enzima desidase 5' do tipo 1 ou iodotironina desidase tipo 1
D2	enzima desidase 5' do tipo 2 ou iodotironina desidase tipo 2
D3	enzima desidase 5' do tipo 3 ou iodotironina desidase tipo 3
DIT	Diiodotirosina
DNT	Doença não tireoidiana
GIG	Grande para Idade Gestacional
IL 1	Interleucina 1
IL 6	Interleucina 6
MIT	Monoiodotirosina
PCR	Proteína C Reativa
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
RN	Recém-nascido
rpm	Rotações Por Minuto
T3 reverso	3,3', 5' – triiodotironina reversa ou T3 reverso
SDGE	Síndrome do Doente Grave Eutiroidiano
T2	3,3' – Diiodotironina
T3	3, 5, 3' Triiodotironina
T4	3, 5, 3', 5' - Tetraiodotironina ou tireoxina
T4 L	Tireoxina Livre ou T4 Livre
TBG	Globulina Transportadora de Tironinas
TG	Tireoglobulina
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRH	Hormônio de Liberação da Tireotropina
TSH	Tirotropina ou hormônio tireoestimulante
UCINE	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal para Recém-Nascidos Externos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
$^{\circ}\text{C}$	graus celsius
g	gramas
ml	mililitro
mg	miligramas
mm^3	milímetros cúbicos
mU/l	microunidade por litro
mg/dl	miligrama por decilitro
ng/dl	nanograma por decilitro
N	tamanho da amostra
p	índice de propabilidade
$\mu\text{g}/\text{dl}$	micrograma por decilitro
$\mu\text{U}/\text{ml}$	microunidade por mililitro
>	maior que
<	menor que
%	porcentagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Alterações das concentrações séricas fetais de T4 e TSH após o parto em recém-nascidos a termo normais (modificado de Fisher & Klein, 1981)	12
Figura 2 -	Alterações das concentrações séricas fetais de T3 e T3 reverso após o parto em recém-nascidos a termo normais (modificado de Fisher & Klein, 1981)	12
Figura 3 -	Distribuição amostral dos recém-nascidos segundo a duração da sepse	35
Figura 4 -	Tempo médio dos sintomas clínicos e laboratoriais segundo a duração da sepse	36
Figura 5 -	Relação entre a presença de sintomas de sepse e o tempo de sua duração nos recém-nascidos do grupo B	36
Figura 6 -	Presença de choque séptico na população estudada	39
Figura 7 -	Prevalência do choque séptico de acordo com a duração da sepse	39
Figura 8 -	Distribuição amostral dos patógenos isolados em diferentes sítios dos recém-nascidos	40
Figura 9 -	Prevalência dos patógenos isolados em diferentes sítios dos recém-nascidos de acordo com a duração da sepse	40
Figura 10 -	Distribuição amostral dos patógenos em hemoculturas dos recém-nascidos	41
Figura 11 -	Prevalência dos patógenos em hemoculturas isoladas de acordo com a duração da sepse	41
Figura 12 -	Distribuição amostral dos recém-nascidos de acordo com a presença de Doença não tireoidiana	42
Figura 13 -	Prevalência da Doença não tireoidiana segundo a duração da sepse	42
Figura 14 -	Prevalência da Doença não tireoidiana em recém-nascidos do grupo B de acordo com a evolução da sepse	43
Figura 15 -	Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de choque séptico	43
Figura 16 -	Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de choque séptico no grupo A	44
Figura 17 -	Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de choque séptico no grupo B	44

Figura 18 -	Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de fungos	45
Figura 19 -	Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de fungos no grupo B	45
Figura 20 -	Distribuição dos padrões de Doença não tireoidiana	46
Figura 21 -	Prevalência dos padrões da Doença não tireoidiana segundo a duração da sepse	46
Figura 22 -	Prevalência dos padrões da Doença não tireoidiana de acordo com o choque séptico	47
Figura 23 -	Prevalência dos padrões da Doença não tireoidiana nos recém-nascidos do grupo B de acordo com a evolução da sepse	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Médias aritméticas de peso dos recém-nascidos ao nascimento e de peso e idade pós-natal durante o estudo de acordo com a duração da sepse	37
Tabela 2 -	Variáveis clínicas e laboratoriais dos recém-nascidos de acordo com a duração da sepse por ocasião da entrada no estudo	38
Tabela 3 -	Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com a evolução da sepse nos recém-nascidos com síndrome do T3 baixo	48
Tabela 4 -	Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com os grupos de estudo nos recém-nascidos com síndrome do T3 baixo	48
Tabela 5 -	Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com a evolução da sepse nos recém-nascidos com a síndrome do T4 e T3 baixo	49
Tabela 6 -	Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com os grupos de estudo nos recém-nascidos com síndrome do T4 e T3 baixo	49
Tabela 7 -	Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e TSH de acordo com a evolução da sepse nos recém-nascidos com síndrome mista	50
Tabela 8 -	Médias aritméticas e erro padrão dos hormônios tireoidianos e TSH de acordo com os grupos de estudo nos recém-nascidos com síndrome mista	50

RESUMO

Silva, MHBN. Hormônios tireoidianos em recém-nascidos a termo com sepse neonatal. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Recém-nascidos com sepse apresentam sintomas clínicos e alterações laboratoriais por tempo e gravidade variáveis. A sepse neonatal pode comprometer diversos tecidos e modificar a ação das enzimas, incluindo a desidrase tipo 1, responsável pela formação do T3 plasmático a partir do T4 nos tecidos periféricos. Além disso, em certos períodos da doença, pode haver uma ação reduzida do T4 em níveis teciduais. Estas alterações são identificadas como Doença Não Tireoidiana, e pouco se conhece sobre ela no período neonatal. Os objetivos deste estudo foram determinar os níveis séricos dos hormônios tireoidianos em recém-nascidos a termo durante a sepse e a convalescença, verificando a presença da Doença Não Tireoidiana e determinando seus padrões na sepse de curta duração, na sepse prolongada e no choque séptico. Foram estudados 28 recém-nascidos a termo com sepse, 12 com duração prolongada por mais de oito dias e 15 com choque séptico. Os recém-nascidos que tiveram sepse prolongada foram os que apresentaram maior perda de peso desde o nascimento até o início da doença, média de 21 dias, e que tiveram culturas positivas para fungos. Doença Não Tireoidiana foi encontrada em 60,7% dos casos, prevalente nos recém-nascidos com sepse de prolongada duração, dentre os quais a prevalência foi inversamente relacionada ao tempo do prolongamento da sepse. A Doença Não Tireoidiana não apresentou correlação com o choque séptico. A síndrome do T3 baixo, caracterizada por T3 baixo, TSH normal e T3 reverso geralmente aumentado, foi encontrada em 58,8% dos casos, sem diferença com a duração da sepse. O nível sérico de T3 foi mais baixo na sepse do que na convalescença sem diferença com o tempo de duração da doença. Não foi encontrada elevação de T3 reverso. A síndrome do T4 e T3 baixo, caracterizada por T4 e T3 baixo e TSH normal, foi encontrada em 29,5%, sem diferença com o tempo de duração da doença, apenas no choque séptico, retornando aos níveis normais na convalescença em ambos os grupos. A síndrome Mista que resulta da combinação de anormalidades foi encontrada em 11,7% dos casos, sem diferença com a duração da doença ou choque séptico. Doença Não Tireoidiana esteve presente nos recém-nascidos a termo com sepse, mais freqüente nos de prolongada duração. Síndrome do T3 baixo foi o padrão mais freqüente, porém sem elevação do T3 reverso; e a síndrome do T4 e T3 baixo só foi encontrada no choque séptico, embora sem relação com o mesmo.

Descritores: 1. Recém-nascido 2. Triiodotironina 3. Triiodotironina reversa 4. tireoxina 5. Hormônios Tireóideos 6. Sepse 7. Choque séptico

SUMMARY

Silva, MHBN. Thyroid hormones in full-term newborn infants with neonatal sepsis. [Dissertation]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo, 2007.

Newborn infants with sepsis present clinical symptoms and laboratory alterations of varying lengths of time and degrees of severity. Neonatal sepsis may harm certain kinds of tissue and change the function of enzymes including Type 1 Deiodinase, which is responsible for the creation of Plasmatic T3 from T4 in peripheral tissues. Additionally, in certain periods of the illness there might be a reduced action of the T4 in tissue levels. These alterations are known as Nonthyroidal Illnesses. Little is known about Nonthyroidal Illnesses regarding these alterations during the neonatal period. The objective of this study was to determine the thyroidal hormone serum levels in full-term newborn infants during sepsis and convalescence, verifying the presence and determining the standards of the Nonthyroidal Illness in short-term sepsis, in prolonged sepsis and septic shock. 28 full-term newborn infants with sepsis were studied, along with 12 full-term newborn infants with prolonged sepsis in excess of eight days, and 15 with septic shock. The newborn infants who had prolonged sepsis were those who presented the greatest weight loss from birth through the start of the illness, 21 days on average, and whose cultures tested positive for bacteria. Nonthyroidal Illness was found in 60.7% of the cases; being most prevalent in newborn infants with prolonged sepsis, amongst whom the prevalence was inversely related to the prolonged time with sepsis. There was no correlation between Nonthyroidal Illness with septic shock. Low T3 syndrome, characterized by low T3, normal TSH and generally increased reverse T3, was found in 58.8% of the cases, with there being no difference in the length of the sepsis. The T3 serum level was lower in sepsis than in convalescence, with there being no difference in the duration of the illness. Elevated reverse T3 was not found. Low T4 and T3 syndrome, characterized by low T3 and T4, normal TSH was found in 29.5% of the cases, with there being no difference with the length of the illness duration and only found in septic shock, returning to normal levels in convalescence in both groups. The Mixed Syndrome, which results from the combination of abnormalities, was found in 11.7% of the cases, and there was no difference regarding length of illness or septic shock. Nonthyroidal Illness was present in full-term newborn infants with sepsis, and was most common in those of prolonged duration sepsis. Low T3 Syndrome was the most common standard. However, in the absence of elevated reverse T3 and T4 and T3 syndrome, it was only found during septic shock; even though it was unrelated to the same.

Descriptors: 1. Newborn 2. Triiodothyronine 3. Reverse Triiodothyronine 4. Thyroxine 5. Thyroid Hormone 6. Sepsis 7. Septic Shock

1. INTRODUÇÃO

A sepse é uma patologia freqüente no período neonatal e definida pela presença de sinais clínicos e laboratoriais representativos da resposta inflamatória sistêmica, que por sua vez é causada pela presença de infecção comprovada ou não (Brilli e Goldstein, 2005; Escobar, 2005; Goldstein et al., 2005; Haque et al., 2005).

A resposta inflamatória sistêmica pode variar quanto à duração e à intensidade na dependência de diversos fatores (Chapman e Faix, 2003; Colombo et al., 1999).

A sepse pode comprometer diversos tecidos e modificar a ação de certas enzimas, incluindo aquelas responsáveis pela formação dos hormônios tireoidianos em tecidos periféricos, provocando a chamada Doença não tireoidiana (DNT), caracterizada pela presença de anormalidades nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, sem doença tireoidiana clássica (Trotta, 1991; Chopra, 1997; Groot et al., 1999; Papanicolaou et al., 2000).

A DNT tem sido utilizada como um interessante parâmetro da gravidade da doença e de prognóstico em adultos, tendo sido verificado que pacientes mais graves apresentam alterações mais prolongadas e recuperação mais tardia (Peeters et al., 2003; Peeters et al., 2005).

Em recém-nascidos a termo poucos estudos foram realizados até o presente momento acerca da DNT. Em 1982, Wilson et al. verificaram que 66% dos recém-nascidos internados em UTI neonatal apresentavam níveis significativamente mais baixos de T4 livre e T4 normal (Wilson et al., 1982). Em 1985, Franklin et al. observaram em quatro recém-nascidos, com sepse,

níveis de T4 e de T3 significativamente mais baixos, sem alteração de T3 reverso (Franklin et al., 1985). Em 2005, Hulst et al. observaram em recém-nascidos, admitidos em UTI neonatal, relação inversa entre os níveis de T3 e de PCR no sexto dia de vida (Hulst et al., 2005).

O presente estudo foi projetado para verificar a relação entre a sepse neonatal, bem como a possível relação entre a sepse de maior gravidade ou de tardia recuperação com a DNT.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Fisiologia dos hormônios tireoidianos

A biossíntese dos hormônios tireoidianos começa com a fase de incorporação do iodeto, sendo o iodo molecular transformado em iodo elementar, seguido da ligação covalente aos resíduos tirosil, ligados à tireoglobulina, formando assim as iodotirosinas, que após acoplamento formam T4 (3, 5, 3', 5' - tetraiodotironina ou tireoxina) e T3 (3, 5, 3' triiodotironina) (Refetoff et al., 2001; Larsen et al., 2003). Formam-se inicialmente a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). A triiodotironina (T3) forma-se pelo acoplamento de uma molécula DIT com uma molécula MIT, e a triiodotironina reversa (T3 reverso) forma-se também pelo acoplamento de uma molécula DIT com uma molécula MIT, porém com o iodo ligado na posição 5' ao invés de 5. A tetraiodotironina, também denominada tireoxina (T4), forma-se pelo acoplamento de duas moléculas DIT (Refetoff et al., 2001; Larsen et al., 2003). As ligações de MIT e DIT aos resíduos tirosil da tireoglobulina, bem como a organificação do iodo e a ligação de T3 e T4 à matriz da tireoglobulina, são catalisadas pela enzima tireóide peroxidase. Assim, as iodotirosinas e as iodotironinas são ligadas à tireoglobulina e estocadas na tireóide até que ocorra a digestão desta tireoproteína, quando T3, T4 e T3 reverso são liberados para corrente sanguínea, após terem sido desiodados enzimaticamente (Refetoff et al., 2001; Knobel e Medeiros Neto, 2002 b; Larsen et al., 2003).

Uma vez liberados pela glândula tireóide, os hormônios ligam-se às proteínas plasmáticas e apenas 0,02 a 0,05% do T4 e 0,3% do T3 serão

encontrados em formas livres no sangue de adultos (Borst et al., 1983; Barra et al., 2004; Nunes, 2003; Larsen et al., 2003).

As proteínas plasmáticas carregadoras dos hormônios tireoidianos são a globulina Transportadora de Tironinas (TBG), a pré-albumina e a albumina, sendo a TBG a mais importante, pois liga aproximadamente 75% a 80% do T4 e 80% do T3 (Borst et al., 1983; Refetoff et al., 2001; Larsen et al., 2003; Bianco et al., 2006). A pré-albumina liga 15 a 20% do T4, apenas 1 a 5% do T3. A albumina pode ligar 5 a 10% do T4 e 5 a 30% do T3 (Refetoff et al., 2003; Larsen et al., 2003). A TBG apresenta vida média de cinco dias, a pré-albumina de dois dias e a albumina de três semanas.

A totalidade do T4 circulante provém da tireóide, enquanto que apenas 10% a 30% do T3 são de origem glandular. Em adultos, a maioria do T3 produzido resulta da monodesiodação do anel externo de T4, em tecidos periféricos. A monodesiodação do anel interno de T4 resulta na formação de T3 reverso, a qual é quase que exclusivamente periférica, em taxas similares às de T3 (Cavalieri e Rapoport, 1977).

O metabolismo periférico dos hormônios da tireóide é mediado por três importantes enzimas denominadas de iodotironinas desiodases D1, D2 e D3. A enzima desiodase do tipo 1 (D1) é encontrada principalmente em fígado, rins e tireóide, sendo a sua principal função a formação de T3 a partir de T4 e na quebra do metabólito de T3 reverso (Fisher, 1990; Groot, 1998; Langton e Brent, 2002; Nunes, 2003). A enzima desiodase do tipo 2 (D2) localizada no retículo endoplasmático é encontrada principalmente em tireóide, cérebro, pituitária anterior, gordura marrom, ácido ribonucléico mensageiro

do coração e do músculo esquelético, membranas coriônicas e decíduas placentárias. A sua principal função é a catalisação do T4 intracelular para T3; entretanto esta enzima no músculo esquelético também pode contribuir para a produção do T3 plasmático (Langton e Brent, 2002; Nunes, 2003; Larsen et al., 2006). A enzima desidase tipo 3 (D3) é encontrada principalmente no cérebro, na pele, no intestino, no útero, no trofoblasto placentário e nos tecidos fetais, sendo que a sua principal função é a inativação do T4 e do T3 até T3 reverso, e do T3 para T2 (Langton e Brent, 2002; Nunes, 2003; Larsen et al., 2006).

As ações das enzimas desidases na tireóide são estimuladas pelo TSH (Langton e Brent, 2002; Nunes, 2003; Larsen et al., 2006; Bianco et al., 2006).

O T4 é encontrado principalmente no intravascular; o T3, no intracelular; e o T3 reverso é encontrado igualmente no intravascular e no intracelular (Burrow et al., 1994; Larsen et al., 2006). Atualmente, o T3 é reconhecido como um hormônio predominantemente intracelular, que se liga de dez a quinze vezes mais avidamente ao receptor nuclear do que o T4 e é considerado um hormônio metabolicamente ativo, enquanto que o T4 é apenas um pró-hormônio (Refetoff et al., 2003; Larsen et al., 2003).

A taxa de conversão de T4 a T3 pode ser discretamente estimulada pelo próprio hormônio tireoidiano ou pelo aumento de ingestão calórica e conseqüentemente ocasionar também a formação aumentada de T3 reverso (Cavalieri e Rapoport, 1977; Barra et al., 2004).

O T4 livre (T4 L) é uma fração do T4 total não ligado à TBG, com efeito metabólico verdadeiro, que não parece sofrer influência dos níveis desta proteína carreadora, podendo ser utilizado pelos tecidos alvos e ser responsável pela regulação do metabolismo celular, bem como pelo feed back negativo com o eixo hipotálamo hipofisário (Graf e Carvalho, 2002; Refetoff et al., 2003; Larsen et al., 2003).

A excreção dos hormônios da tireóide ocorre nos rins e no trato gastrointestinal (Knobel e Medeiros Neto, 2002 b).

No feto e no período neonatal os hormônios da tireóide são importantes para o desenvolvimento normal do sistema nervoso central (Bernal e Nunez, 1995; Moura Neto et al., 1996; Dembinski et al., 2001), pela maturação pulmonar através da síntese e secreção do surfactante alveolar (Redding e Douglas, 1972; Cuestas et al., 1976; Urhmann et al., 1978; Knobel e Medeiros Neto, 2002 ab) e também pela maturação e desenvolvimento renal pós-natal (Tsau et al., 1998).

Na vida intra-uterina, o esboço da glândula tireóide surge na quarta semana de gestação como uma proliferação epitelial, que vai se desenvolvendo com o passar da idade gestacional. Ao fim da sétima semana, a glândula adquire posição e forma definitivas, pesando de 1 a 2mg, e a morfogênese da tireóide se completa por volta da nona semana de idade gestacional (Knobel e Medeiros Neto, 2002a). Na décima primeira semana, observa-se um aumento de tamanho relativo da glândula tireóide, com o início da produção de colóide e da diferenciação bioquímica (Knobel e Medeiros Neto, 2002b). A ação estimuladora do TSH (Dussault, 1983) pode

ser observada na hipófise fetal entre a décima e décima segunda semana de vida intra-uterina (Fisher, 1990; Burrow et al., 1994; Knobel e Medeiros Neto, 2002 ab).

No final do primeiro trimestre da gestação a glândula tireóide já é capaz de concentrar iodo e sintetizar hormônios, sendo que até esta época os hormônios tireoidianos fetais são provenientes da mãe. Acredita-se que a passagem de T4 através da placenta proteja a embriogênese e a organogênese cerebral fetal (Burrow et al., 1994; Kok et al., 2001; Knobel e Medeiros Neto, 2002b).

A tireóide fetal sintetiza quantidades mínimas de T4 até a décima sexta semana de idade gestacional (Fisher, 1990; Burrow et al., 1994). Quantidades significantes de hormônio da tireóide somente serão produzidas a partir da vigésima semana de gestação (Knobel e Medeiros Neto, 2002ab). Por outro lado, receptores periféricos de membrana para T3 já podem ser observados por volta da nona semana de gestação, tanto em cérebro como em tecido pulmonar fetal, aumentando cerca de 500 vezes entre a décima e décima oitava semana gestacional (Fisher e Klein, 1981; Knobel e Medeiros Neto, 2002 ab; Moura Neto et al., 1996).

O T3 permanece em concentrações não mensuráveis até a trigésima semana de gestação, sendo encontrado em concentrações médias de 50ng/dl por volta do termo da gestação (Fisher e Klein, 1981). O T3 reverso é encontrado principalmente no último trimestre de gestação em concentrações séricas que excedem 250ng/dl no soro de fetos humanos,

caindo subitamente ao término da gestação (Burrow et al., 1994; Larsen et al.2006).

O iodo atravessa livremente a placenta como única fonte de iodeto para o desenvolvimento dos estoques na tireóide fetal durante toda a gestação (Knobel e Medeiros Neto, 2002a).

A placenta é permeável ao hormônio de liberação da tireotropina (TRH), porém é impermeável ao TSH. O tecido placentário contém altas concentrações de enzimas D2 e D3 responsáveis pela transformação do T4 proveniente da mãe em T3 e T3 reverso na placenta, e assim o sangue fetal apresenta baixas concentrações de T3 até o último trimestre da gestação (Burrow et al., 1994; Knobel e Medeiros Neto, 2002b).

A capacidade de auto-regulação da tireóide está totalmente presente por volta da trigésima sexta semana de gestação (Fisher e Klein, 1981; Fisher, 1990; Burrow et al., 1994; Kok et al., 2001), e o estoque de tireoglobulina e de iodo na glândula tireóide se desenvolve somente por volta do término da gestação (Van Den Hove, 1999; De Zegher et al., 1994).

O fenômeno mais marcante da fase inicial extra-uterina é a abrupta elevação do TSH (Fisher e Klein, 1981) e das catecolaminas em resposta às diferenças de temperatura entre os meios intra e extra-uterina e ao estresse do trabalho de parto. Este estímulo libera T4 em trinta minutos após o parto com níveis séricos que podem atingir 80 a 100mU/l, reduzindo nas vinte quatro horas seguintes, permanecendo em níveis maiores do que os do sangue de cordão por dois a três dias (Fisher e Klein, 1981; Fisher, 1990). No mesmo período ocorre um rápido aumento do cortisol em recém-

nascidos a termo, que pode atingir 20µg/dl, e a elevação do T3 sérico nesta fase coincide com o incremento de cortisol sérico, admitindo-se que o cortisol seja essencial para a ativação enzimática (De Zegher et al., 1994).

Recém-nascidos a termo apresentam, logo após o clampeamento do cordão umbilical, valores de T3 elevados, atingindo valores de três a seis vezes os níveis séricos fetais, concomitantemente com níveis muito baixos de T3 reverso. O aumento do T3 é devido ao coincidente aumento súbito da atividade da enzima D1, entre 4 a 6 horas após o nascimento (Knobel e Medeiros Neto, 2002 b; Larsen et al., 2003).

Entre o primeiro e segundo dia de vida, os níveis séricos de T3 se elevam novamente, coincidindo com o pico de elevação do T4, em resposta à estimulação tireoidiana ao pico do TSH do pós-parto, porém decaem lentamente logo após. Os níveis sanguíneos de T3 crescem gradualmente após o término do período neonatal, atingindo níveis do adulto por volta de duas a doze semanas de idade pós-natal (Fisher e Klein, 1981; Larsen et al., 2003).

A Figura 1 mostra as alterações nos níveis séricos de TSH e de T4 em recém-nascidos a termo até o quinto dia de vida, e a Figura 2 mostra as alterações de T3 e de T3 reverso, nas mesmas situações.

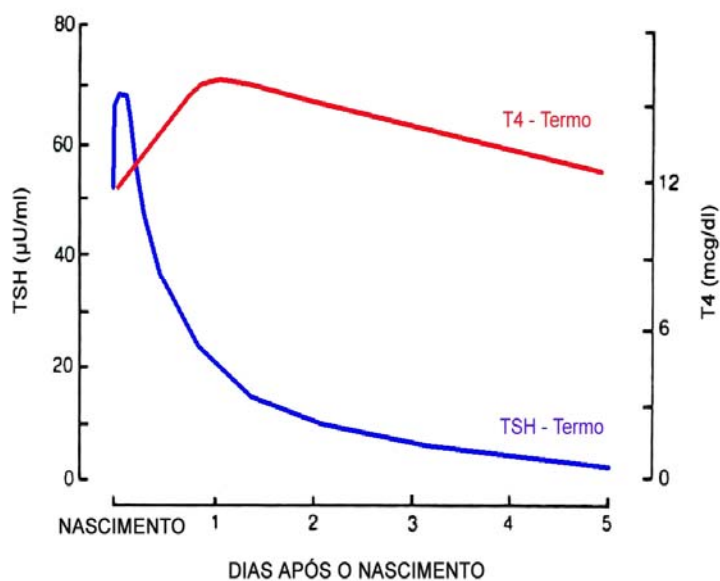


Figura 1- Alterações das concentrações séricas fetais de T4 e TSH após o parto em recém-nascidos a termo normais (modificado de Fisher & Klein, 1981).

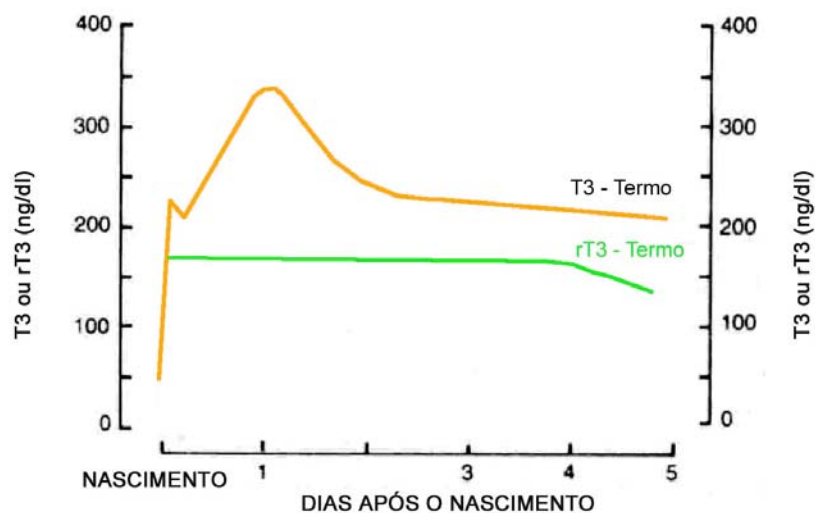


Figura 2 - Alterações das concentrações séricas fetais de T3 e T3 reverso após o parto em recém-nascidos a termo normais (modificado de Fisher & Klein, 1981).

A glândula mamária secreta iodo, e a concentração dos hormônios tireoidianos tem sido melhor identificada nos tempos atuais. Até a década de 80 acreditava-se que o T4 estivesse presente no leite materno, entretanto o T4 não tem sido consistentemente identificado em pequenas quantidades no colostro e no leite maduro (Varma et al., 1978; Koldovsky e Thornburg, 1987; Medeiros Neto, 1989; Ogra, 2006). A concentração de T3 apresenta valores relativamente baixos, próximos a 52ng/dl nos primeiros dias de amamentação, aumentando para valores próximos ao redor de 78ng/dl na fase de aleitamento tardio. (Medeiros Neto, 1989). Admite-se que o recém-nascido, em condições normais, receba apenas cerca de 155ng/dl de T3 por dia via leite materno, o que representa apenas 10% da dose diária recomendada deste hormônio (Franklin et al., 1985).

Uma série de situações pode alterar a atividade do complexo extratireoidiano gerador de T3, levando à diminuição dos níveis séricos desse hormônio, ou modificando as concentrações de T4, sem alterar a função da glândula tireóide. Entre estas situações está o jejum por mais de 12 horas, doenças sistêmicas comprometedoras do estado geral do organismo, sepse, choque, cirurgias de grande porte, estresse e uso de drogas, tais como dopamina, furosemida, glicocorticóide, entre outras (Borst et al., 1983; Fisher, 1990).

2.2. Sepses neonatal

Apesar de todos os avanços científicos e tecnológicos, a sepsis continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade do período neonatal (Stoll, 2006; Palazzi et al., 2006).

A incidência geral da sepsis neonatal tem sido encontrada entre 2 a 21 casos por 1.000 nascidos vivos, com média de 6 por 1.000 nascidos vivos (Stoll, 2006). Em países da América do Sul, Central e Caribe tem sido encontrada em até 9 casos para 1.000 nascidos vivos (Krebs et al., 2002; Stoll, 2006).

A letalidade da sepsis, nos tempos atuais, é menor do que a referida em décadas passadas devido aos avanços dos métodos diagnósticos e terapêuticos. Em países desenvolvidos a letalidade caiu de quarenta para dez por cento (Palazzi et al., 2006), sendo que em nosso meio foi encontrada letalidade reduzida de cinquenta para vinte e quatro por cento da década de 70 para a de 90 (Ceccon et al., 1999; Krebs et al., 2002).

A sepsis neonatal é considerada precoce quando as manifestações clínicas aparecem nos primeiros quatro a sete dias de vida, geralmente relacionadas a complicações obstétricas, apresentando agentes etiológicos encontrados no trato geniturinário materno ou no canal de parto (Krebs et al., 2002; Palazzi et al., 2006).

A sepsis neonatal é considerada tardia quando os sintomas aparecem após a primeira semana de vida (Krebs et al., 2002; Palazzi et al., 2006), sendo relacionada ao hospedeiro, ao ambiente pós-natal e aos

procedimentos invasivos. É causada principalmente por germes intra-hospitalares, provenientes dos equipamentos ou da própria equipe de saúde (Ceccon, 1995; Rugolo, 2000), sendo que a presença de cateteres vasculares, a ventilação mecânica, a hospitalização prolongada e a antibioticoterapia de amplo espectro têm sido consideradas importantes fatores de risco para sepse tardia (Sáez-Lorens et al., 1993).

As respostas do organismo aos processos inflamatórios podem ser locais ou sistêmicas, podendo ocasionar alterações metabólicas, alterações na temperatura corpórea, acidose metabólica, desconforto respiratório, apnéia, alterações cardíacas, distúrbios gastrointestinais, distúrbios hidroeletrólíticos, alterações hematológicas e da coagulação, alterações do sistema nervoso central, alterações hemodinâmicas, alterações no sistema retículo endotelial, alterações renais, choque séptico e falência de múltiplos órgãos (Bone et al., 1991; Bone et al., 1992; Knaus et al., 1992; Levy et al., 2003).

Os exames laboratoriais que confirmam o diagnóstico clínico são as culturas do sangue, líquido cefalorraquidiano, urina e outros fluídos corporais. Entretanto, outros métodos menos específicos têm sido utilizados pelas limitações dos métodos culturais. Estudos comparativos entre os diversos exames laboratoriais não culturais, considerados importantes para o diagnóstico de sepse, colocam em destaque a proteína C reativa (PCR) (Silva et al., 1995; Vaz et al., 1998; Mathai et al., 2004).

A PCR pode estar presente em infecções bacterianas, virais e também em doenças não infecciosas (Jaye e Waites, 1997). Depois do início da

inflamação ou dos danos teciduais agudos, a síntese da PCR aumenta após oito horas considerando-se no período neonatal valores normais inferiores a 10mg/dl até o segundo dia de vida, e após este período, inferiores a 5mg/dl (Vaz et al., 1998). Os níveis de PCR permanecem elevados com a inflamação e a destruição do tecido, mas com a resolução do processo caem rapidamente, por causa da meia-vida curta de 4 a 7 horas (Ehl et al., 1997; Jaye e Waites, 1997).

Atualmente é reconhecido que a sepse pode alterar o comportamento dos hormônios tireoidianos de crianças e adultos sem doença tireoidiana prévia (Trotta, 1991; Chopra, 1997; Groot et al., 1999; Papanicolaou et al., 2000).

2.3. Doença não tireoidiana

Desde a década de 60 tem sido observado que pacientes hospitalizados por doenças graves apresentam diminuição dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos. Em 1973, Reichlin et al. verificaram níveis subnormais de T3 em pacientes sem doença tireoidiana clássica, internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e denominaram esta alteração de síndrome do T3 baixo ou síndrome do doente grave eutiroidiano (Reichlin, 1973).

Em 1983, durante a conferência de Los Angeles sobre as alterações dos hormônios tireoidianos, o termo doença não tireoidiana (DNT) foi adotado para estes casos (Chopra et al., 1983). Esta anormalidade não é

decorrente de problemas da ontogênese tireoidiana, mas do efeito de uma doença grave sobre o metabolismo tireoidiano, e parece que em adultos os parâmetros hormonais tireoidianos voltam ao normal com a melhora da doença (Fisher e Klein, 1981; Chopra et al., 1983; Uzel e Neyzi, 1986; Stockigt, 1996; Chopra, 1997; Groot, 1999; Papanicolaou, 2000; Dembinski et al., 2001; Langton e Brent, 2002).

Atualmente reconhecem-se quatro padrões da DNT em adultos e crianças denominados de Síndrome do T3 baixo, Síndrome do T4 e T3 baixo, Síndrome do T4 alto e Síndrome mista (Borst et al., 1983; Chopra et al., 1983; Chopra, 1991; Stocking, 1996; Chopra, 1997; Groot, 1999; Papanicolaou, 2000; Langton e Brent, 2002).

Síndrome do T3 baixo – é caracterizada por baixos níveis séricos de T3, TSH normal ou pouco aumentado, T4 e T4 livre normais. O T3 reverso pode estar normal ou aumentado. Esta alteração ocorre pela inibição da atividade da enzima D1, responsável tanto pela degradação periférica do T4 para T3 como também pelo menor clearance do T3 reverso (Papanicolaou, 2000; Langton e Brent, 2002). A redução dos níveis de T3 parece ocorrer em poucas horas após o início da sepse (Peeters et al, 2005). A recuperação ocorre paralelamente à melhora da doença básica (Stockigt, 1996). Esta é a anormalidade mais freqüente de DNT em adultos e crianças. Evidências indicam que a síndrome do T3 baixo possa ser uma resposta adaptativa ao estresse, sem associação a piores prognósticos ou aumento da mortalidade. (Langton e Brent, 2002). Para Papanicolaou, a síndrome do T3 baixo

corresponde ao primeiro estágio da doença não tireoidiana (Pierce et al., 1971; Borst et al., 1983; Chopra et al., 1983; Uzel e Neyzi, 1986; Chopra 1990; Groot, 1999; Papanicolaou, 2000; Langton e Brent, 2002; Peeters et al., 2005).

Síndrome do T4 e T3 baixo - é caracterizada pela presença de T4 e T3 diminuído, TSH frequentemente reduzido e T3 reverso normal ou aumentado. Esta anormalidade tem sido observada em adultos e crianças gravemente doentes e moribundos. Inicialmente este tipo de DNT era explicado pela presença de um provável inibidor no soro da ligação de T4 à tireoglobulina. Acredita-se atualmente que nesta DNT ocorra mecanismo relacionado aos efeitos das citocinas sobre o eixo hipotalâmico hipofisário associado à ação reduzida de T4 periférico (Chopra et al., 1983; Chopra, 1997). A resposta do TSH ao TRH parece reduzida em pacientes em estado clínico crítico. Existem evidências de que em certos períodos da doença grave possa haver um verdadeiro hipotireoidismo central e transitório, no qual não ocorra o pico noturno do TSH, além de evidências da alteração na glicosilação do processo regulado pelo TRH (Chopra, 1997; Langton e Brent, 2002). Estudos também têm sugerido ação reduzida do T4 em níveis teciduais, podendo variar de tecido para tecido, através da demonstração de baixos níveis séricos da enzima conversora de angiotensina, que por sua vez é estimulada pelos hormônios tireoidianos (Groot, 1999; Langton e Brent, 2002). Na fase de recuperação o TSH pode estar transitoriamente

elevado (Stockigt, 1996; Chopra, 1997; Papanicolaou, 2000; Langton e Brent, 2002).

Síndrome do T4 alto - caracteriza-se por níveis séricos elevados de T4, T3 normal ou pouco aumentado e T3 reverso aumentado. O T3 livre e o T4 livre costumam estar normais ou diminuídos (Chopra et al, 1983). A prevalência desta síndrome costuma ser baixa. Na fase inicial, a diminuição do metabolismo periférico do T4 por inativação da D1 pode causar o aumento das taxas desse hormônio, porém algumas horas após, esta situação se reverte, causando diminuição do T4 (Pierce et al., 1971; Borst et al., 1983; Chopra et al. 1983; Chopra, 1991; Fisher, 1990; Chopra, 1997; Groot, 1999; Papanicolaou, 2000; Peeters et al., 2005).

Síndromes mistas nas quais pode ser encontrada combinação de anormalidades descritas acima (Pierce et al., 1971; Borst et al. 1983; Chopra et al., 1983; Uzel e Neyzi, 1986; Chopra, 1991; Fisher, 1990; Trotta, 1991; Chopra, 1997; Groot, 1999; Papanicolaou, 2000; Langton, 2002; Peeters et al., 2005).

Existem evidências de que os produtos derivados dos monócitos durante a infecção possam modular o eixo hipotálamo pituitário-tireóide. Em 1989, Fujii et al. verificaram em estudos experimentais que interleucina 1 e fator de necrose tumoral alfa inibem diretamente o efeito do TSH na glândula tireóide, diminuindo a concentração de T3 e T4, além de aumentar a ação da enzima D1 no fígado (Fuji et al., 1989). O fator de necrose

tumoral alfa e a interleucina 1 apresentam vários efeitos sobre a função tireoidiana, tais como inibição de incorporação de iodo, processo de organificação, modulação da tireoglobulina, produção de AMP cíclico e regulação do crescimento dos linfócitos. A interleucina 6 é capaz de inibir *in vitro* a expressão genética da peroxidase tireoidiana, a produção de AMP cíclico e a secreção de T3, apesar de ser usualmente considerada um mediador dos efeitos de interleucina 1, em alguns sistemas (Papanicolaou, 2000). Hashimoto et al. verificaram, em crianças portadoras de infecção respiratória aguda, relação direta entre o aumento da interleucina 6 e os reduzidos níveis de T3, sugerindo que a DNT seja relativamente freqüente neste tipo de infecção e que interleucina 6 possa mediar esta síndrome infecciosa (Hashimoto et al., 1994).

A DNT tem sido extensivamente estudada e bem caracterizada em adultos internados em UTI, sendo que níveis baixos de T4, T3, T3 reverso e da razão entre T3 e T3 reverso têm sido utilizados como indicadores de sobrevida nesta faixa etária (Peeters et al., 2005). Em crianças infectadas podem ser observadas alterações semelhantes às encontradas em adultos. Mendonza-Morfin et al. verificaram, em lactentes gravemente infectados e desnutridos, níveis de T3 e de T4 reduzidos associados a níveis de T3 reverso elevados na fase aguda da doença e observaram ainda que mesmo na fase de cura esses hormônios não retornaram aos níveis basais (Mendonza Morfin et al., 1991). Uzel e Neyzi encontraram níveis significativamente menores de T4 em lactentes falecidos comparados aos que se recuperaram da infecção (Uzel e Neyzi, 1986). Em nosso meio, Trotta

encontrou resultados semelhantes em crianças gravemente infectadas e verificou que menores níveis de T4 se associaram a evoluções mais desfavoráveis (Trotta, 1991).

Considerando que a sepse pode comprometer diversos tecidos e modificar a ação de diversas enzimas, incluindo a D1, nos tecidos periféricos de adultos e de crianças, e que ainda pouco se conhece a respeito destas alterações em recém-nascidos a termo, as seguintes hipóteses podem ser aventadas:

1. Recém-nascidos a termo podem apresentar DNT durante a sepse;
2. A DNT em recém-nascidos a termo com sepse pode apresentar as mesmas características ou padrões descritos em adultos e crianças e reconhecidos como síndrome do T3 baixo, síndrome do T4 e T3 baixo, síndrome do T4 alto e síndrome mista;
3. As anormalidades observadas na DNT destes recém-nascidos com sepse podem retornar ao normal na convalescença;
4. A duração dos sintomas clínicos e das alterações laboratoriais da sepse pode aumentar a presença e modificar o padrão da DNT de recém-nascidos com sepse;
5. A presença de choque séptico pode aumentar a incidência e modificar o padrão da DNT de recém-nascidos a termo com sepse.

Procurando responder a estas hipóteses, projetamos o presente trabalho.

3. OBJETIVOS

- Determinar os níveis séricos de TSH e dos hormônios tireoidianos T4, T4 livre, T3 e T3 reverso em recém-nascidos a termo durante a sepse neonatal e durante a convalescença.

- Verificar a presença da doença não tireoidiana (DNT) e determinar seus respectivos padrões em recém-nascidos com sepse de curta duração e com sepse prolongada.

- Verificar a presença da doença não tireoidiana (DNT) e determinar seus respectivos padrões em recém-nascidos com choque séptico.

4. MÉTODOS

O estudo foi realizado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal para Recém-Nascidos Externos (UCINE) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esta Unidade recebe recém-nascidos de outros hospitais, do berçário anexo à maternidade do mesmo hospital e da comunidade com afecções geralmente de complexidade terciárias. Foram incluídos no estudo recém-nascidos a termo com idade pós-natal igual ou maior a cinco de dias de vida, internados na UCINE, no período de setembro de 2003 a maio de 2006, com diagnóstico de sepse.

Foram excluídos do estudo recém-nascidos portadores de: retardo de crescimento intra-uterino (CIUR) grave, asfixiados graves, infecções congênitas, período pós-operatório de qualquer origem e filhos de mãe com doença tireoidiana.

No período de estudo foram internados 590 recém-nascidos na UCINE, dentre os quais 170 (28,8%) eram recém-nascidos a termo, sendo que a sepse neonatal foi encontrada em 80 (47%) destes. Óbito foi verificado em 19 (24,3%) recém-nascidos a termo portadores de sepse neonatal. Foram eleitos 35 recém-nascidos da população acima citada para participar do estudo, sendo que 6 casos foram excluídos por não ter sido obtido o consentimento esclarecido do responsável legal, e um caso foi excluído por ter evoluído para óbito no dia da primeira coleta hormonal. Entraram finalmente no estudo 28 recém-nascidos, sem óbito constatado dentre eles. Entretanto, na fase de convalescença, 6 casos saíram do estudo: 4 recém-

nascidos foram operados, 1 foi transferido para outro serviço e 1 apresentou perda de material.

Todos os pais dos recém-nascidos que participaram do estudo tiveram informação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre a pesquisa.

Os dados de nascimento foram obtidos através de informação e averiguação no cartão de alta do recém-nascido da maternidade. A classificação do peso para a idade gestacional ao nascimento foi confirmada através das curvas de crescimento intra-uterino (Alexander et al., 1996). Peso para idade cronológica na entrada do estudo, durante o mesmo e na convalescença de cada recém-nascido, foi comparado ao escore Z das curvas de crescimento do Center for Disease Control de 1999 (CDC).

A sepse foi definida pela presença de variáveis clínicas e laboratoriais para o período neonatal de acordo com o Consenso da Conferência Internacional de Sepse Pediátrica de 2005 (Brilli e Goldstein, 2005; Escobar, 2005; Goldstein et al., 2005; Haque et al., 2005; Lacroix et al., 2005; Langley, 2005; Overturf, 2005; Randolph, 2005; Randolph et al., 2005; See et al., 2005; Tarnow-Mordi et al., 2005; Upperman et al., 2005; Watson e Carcillo, 2005), como apresentados nas tabelas 1, 2 e 3 do Anexo A.

A duração da sepse foi determinada pela presença dos sintomas clínicos e laboratoriais, incluindo-se a PCR, desde a constatação dos mesmos, data de entrada no estudo, até o momento da suspeita da ausência da variável clínica confirmada pela PCR menor que 10mg/dl, momento este considerado como início da convalescença.

A sepse foi então dividida de acordo com a sua duração em sepse curta e sepse prolongada. A sepse de curta duração foi considerada na presença de sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais, presentes até o oitavo dia da infecção. A sepse prolongada foi considerada na ausência de normalização dos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais após o oitavo dia da infecção (Ehl et al., 1997).

A fase de convalescença foi definida pela ausência das variáveis clínicas e laboratoriais para a sepse e PCR menor que 10mg/dl.

Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos a saber:

Grupo A: Recém-nascidos com sepse de curta duração (até o oitavo dia de infecção).

Grupo B: Recém nascidos com sepse prolongada (além de oito dias de duração).

Choque séptico foi diagnosticado na presença de frequência cardíaca maior que cento e oitenta batimentos por minuto, associado aos sinais de perfusão periférica diminuída, menor que três segundos, e necessidade de drogas vasoativas (Haque, 2005).

DNT foi considerada na presença de alteração dos níveis séricos dos hormônios da tireóide T3, T4, T4 livre e T3 reverso e do TSH, os quais são comparados com os níveis séricos normais sugeridos por Knobel e Medeiros Neto, 2002b, que se encontra no anexo B.

DNT foi classificada de acordo com os padrões citados pela literatura como síndrome de T3 baixo, síndrome de T4 e T3 baixo, síndrome do T4 alto e síndrome mista (Groot, 1999; Papanicolau, 2000; Peeters et al., 2005).

Foram obtidas amostras de sangue de 1ml, coletadas através de punção de veia periférica dos pacientes selecionados para a dosagem de T4 total, T4 livre, T3, T3 reverso e de TSH na mesma punção obtida para a realização de outros exames necessários aos cuidados dos recém-nascidos com sepse.

As amostras foram colhidas entre o primeiro e quarto dia do diagnóstico da sepse, momento da entrada no estudo de todos os 28 recém-nascidos. Para os recém-nascidos com definição de sepse prolongada (grupo B) foram obtidas novas amostras, nas mesmas situações, em uma ou mais vezes, sempre na presença de sinais clínicos e laboratoriais da sepse, totalizando 19 amostras após o oitavo dia de infecção. Na fase de convalescença, novas amostras foram colhidas, sempre nas mesmas situações, totalizando 22 amostras nesta fase.

Estas amostras foram encaminhadas ao laboratório do Instituto da Criança onde foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos. O soro foi separado em 2 alíquotas que foram identificadas e armazenadas em freezer a -20°C, sob o protocolo número 72, para dosagem em momento oportuno.

Dosagem de TSH, T3, T4 e T4 livre foi realizada no laboratório do Instituto da Criança¹. O T3 reverso foi dosado em laboratório externo².

Os hormônios da tireóide e o TSH foram dosados pelos seguintes métodos de fluorimetria de tempo resolvido;

¹ Pesquisa realizada com Kits doados pela empresa Perkin Elmer do Brasil Ltda.

² CRIESP.

- T4 foi dosado por RIA, Kit Wallace Auto DELFIA Tm thyroxine (T4) do laboratório Perkin Elmer life sciences – Perkin Elmer do Brasil Ltda (lote 213498 e 218813), no aparelho Auto DELFIA, modelo 1235;

- T4 livre foi dosado por Kit Wallace Auto DELFIA Tm Free Thyroxine (FT4), Perkin Elmer life sciences – Perkin Elmer do Brasil Ltda (lote 214813), dosado no aparelho Auto DELFIA modelo 1235;

- T3 foi dosado por RIA, Kit Wallace DELFIA Tm Triiodothyronine (T3), EG&G Wallace- EG&G do Brasil Ltda (lote 216210), no aparelho Auto DELFIA, modelo 1235;

- TSH foi dosado pelo método Kit Wallace Auto DELFIA Tm h TSH Ultra-sensível de terceira geração, Perkin Elmer life sciences – Perkin Elmer do Brasil Ltda (lote 217044), no aparelho Auto DELFIA, modelo 1235.

As alíquotas separadas para a dosagem do T3 reverso foram retiradas de uma só vez do freezer, colocadas em recipiente próprio para o transporte e enviadas para o laboratório onde foram analisadas em um único momento, por radioimunoensaio com agente marcador com iodo para detecção da radioatividade efetuada em sistema automático de duplo canal.

Os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico da sepse foram colhidos na conformidade da rotina do serviço e realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto da Criança, pelos métodos tradicionais. Hemocultura de sangue periférico, hemograma e PCR foram colhidos em todos os recém-nascidos. Culturas de sangue de cateter, de urina e de líquido cefalorraquidiano foram realizadas conforme a necessidade. Presença de bactérias, fungos ou a ausência destes patógenos foram

consideradas para cálculos estatísticos, sendo que na associação de fungo e bactéria, somente o fungo foi considerado.

A Proteína C reativa foi dosada pelo método de nefelometria, utilizando-se reagentes “Ultra Sensitive CPR” e “Reagente Suplementar OUMU-15”, da marca Behring®, em aparelho BNII do Dade Behring, sendo considerada elevada acima de 5mg/dl e neste estudo maior que 10mg/dl.

As culturas para aeróbios, anaeróbios e fungos foram realizadas pelo Sistema de Bactec peds plus / f*, Bactec plus /f* e Mike F, respectivamente da Becton Dickinson – USA, sendo analisadas no aparelho automatizado da Bactec 9240, cuja positividade varia entre 80 a 90% (Hardy et al., 1993; Murray et al. 1998; Reisner e Woods, 1999).

Os resultados dos exames laboratoriais para diagnóstico da sepse, especialmente a PCR, foram do conhecimento do pesquisador durante todo o estudo. Os resultados dos hormônios só chegaram ao conhecimento do pesquisador ao final do estudo.

4. 1. Análise estatística

Foi calculado tamanho da amostra inicial de 20 casos, considerado $\alpha = 0,05$ e poder de teste de 80%.

Análise descritiva foi realizada através de variáveis quantitativas, apresentadas na forma de média, mediana, erro padrão, valores mínimos e máximos. As variáveis qualitativas estão apresentadas em frequências absolutas e relativas.

Estas variáveis foram analisadas inicialmente de forma dicotômica, e os resultados comparados através do testes qui-quadrado, com dois graus de liberdade corrigidos pelo teste Mantel-Haenszel ou teste exato de Fisher.

As variáveis foram posteriormente calculadas por análise de variância, ANOVA, sendo as médias comparadas através do teste de Bonferroni, admitindo-se as amostras como pareadas e distribuição Gaussiana.

5. APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 28/04/2003 em nº. 369/03, protocolo nº. 303/05/2003, e cadastrado no CONEP (Comissão Nacional de Ética e Pesquisa) em 16 de maio de 2003 sob o número CA AE 0329.0.015.000-03.

6. RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão apresentados em forma de figuras e de tabelas.

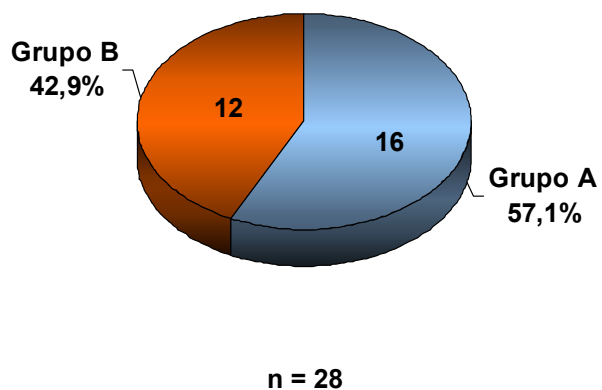


Figura 3 - Distribuição amostral dos recém-nascidos segundo a duração da sepse

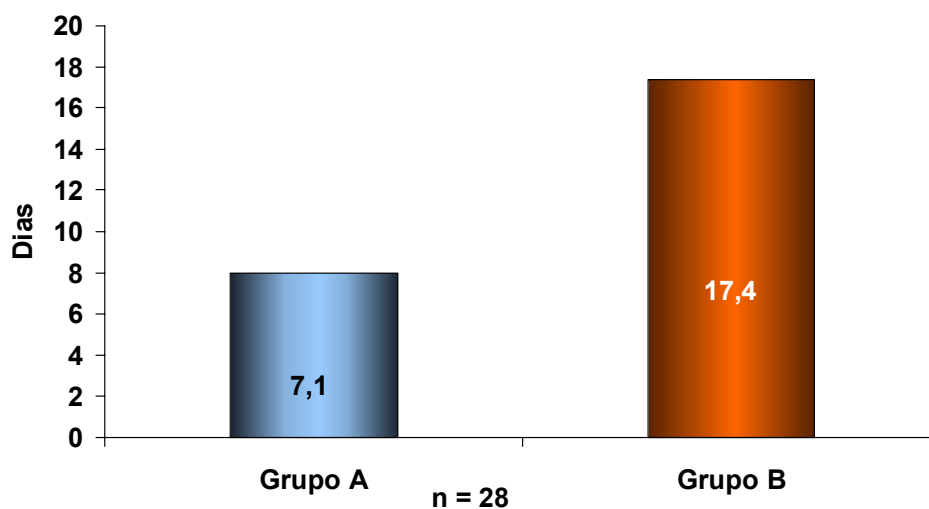


Figura 4 - Tempo médio dos sintomas clínicos e laboratoriais segundo a duração da sepse

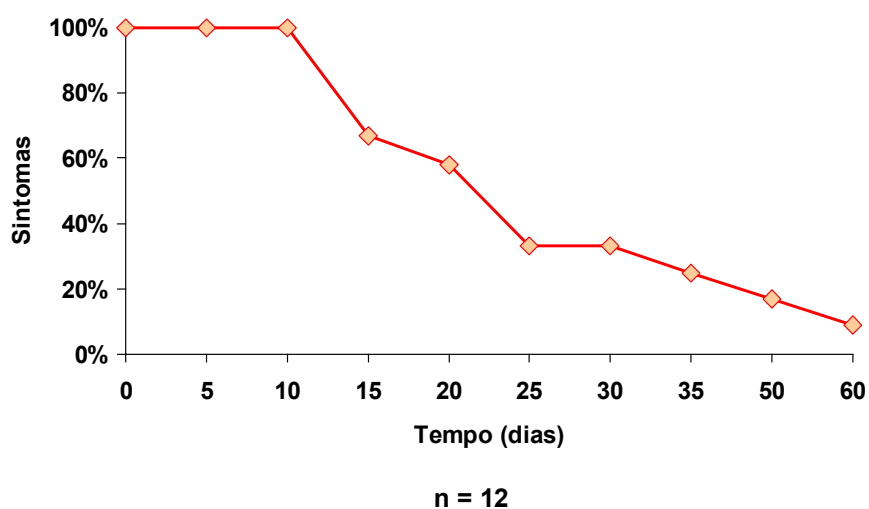


Figura 5- Relação entre a presença de sintomas de sepse e o tempo de sua duração nos recém-nascidos do grupo B

Tabela 1 - Médias aritméticas de peso e idade pós-natal dos recém-nascidos de acordo com a duração da sepse

Variável	Grupo	Mediana	Média	Erro Padrão	Amplitude	p
Ao Nascimento						
Peso (g)	A	3375	3293	210,9	1210 - 4500	0,0849
	B	3152	2832	252,2	1100 - 3610	
Na data entrada do estudo						
Peso (g)	A	3717	3849	297,3	1740 - 6500	0,0259
	B	3170	3065	197,2	1905 - 4048	
Idade pós-natal (dias)	A	23,5	23,1	3,9	5 - 46	0,3610
	B	21,5	25,3	5,09	5 - 66	
Convalescença						
Peso (g)	A	3717	4054	361,9	2010 - 7410	0,0554
	B	3550	3305	201,7	2015 - 4130	
Idade pós-natal (dias)	A	32	30,9	4,0	13 - 55	0,0100
	B	45,5	51,9	8,2	16 - 96	

Tabela 2 - Variáveis clínicas e laboratoriais dos recém-nascidos de acordo com a duração da sepse por ocasião da entrada no estudo

Variável	Grupo	Mediana	Média	Erro Padrão	Amplitude	p
Temperatura > 38,5 °C	A	38,7	38,5	0,13	38,5 - 39,3	0,40
	B	38,6	38,5	0,18	38,5 - 39,4	
Temperatura < 36,0 °C	A	35,5	35,5	0,08	35,3 - 35,8	0,20
	B	35,6	35,7	0,09	35,4 - 35,8	
Frequência Cardíaca	A	186,5	186,0	1,20	184 - 190	0,15
	B	191,6	190,5	3,70	182 - 203	
Frequência Respiratória	A	66,9	65,0	3,32	43 - 90	0,45
	B	66,3	69,0	4,58	44 - 88	
Leucocitose	A	25010	22500	1956,2	21700 - 32100	0,75
	B	25792	25800	1458,0	20900 - 42490	
Leucopenia	A	3485	3485	785,0	2700 - 4270	
	B	*	*	*	*	
Imaturos > 10 %	A	0,45	0,28	0,15	0,14 - 1,50	0,20
	B	0,20	0,16	0,04	0,15 - 0,40	
Proteína C reativa	A	74,2	38,40	25,0	12,60 - 260,20	0,18
	B	108,4	57,70	27,0	13,20 - 261,10	

* ausência de leucopenia.

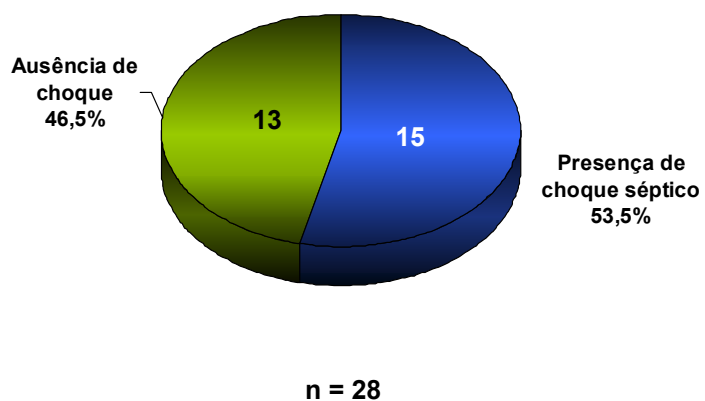


Figura 6 - Presença de choque séptico na população estudada

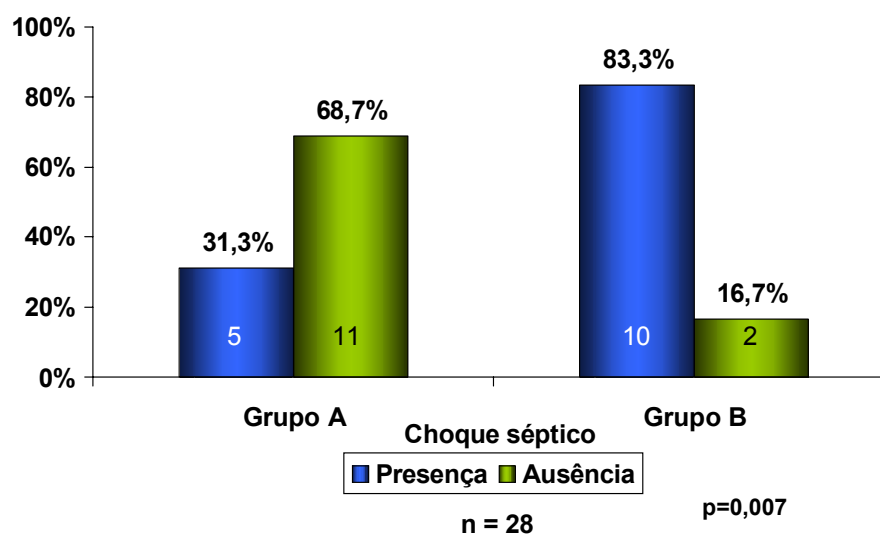


Figura 7 - Prevalência do choque séptico de acordo com a duração da sepse

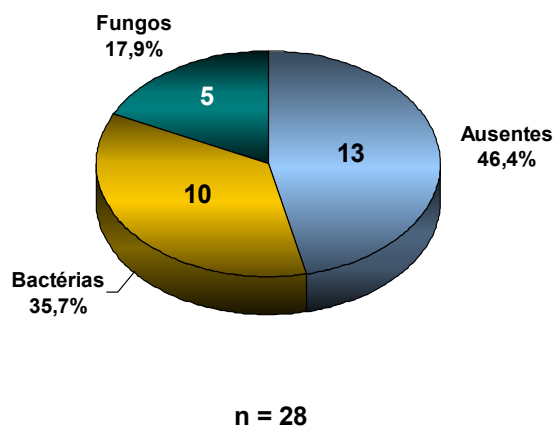


Figura 8 - Distribuição amostral dos patógenos isolados em diferentes sítios dos recém-nascidos

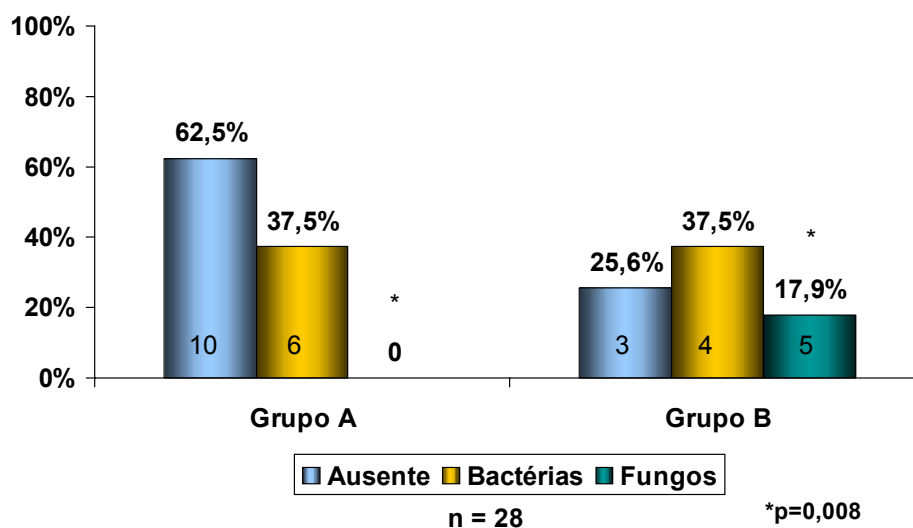
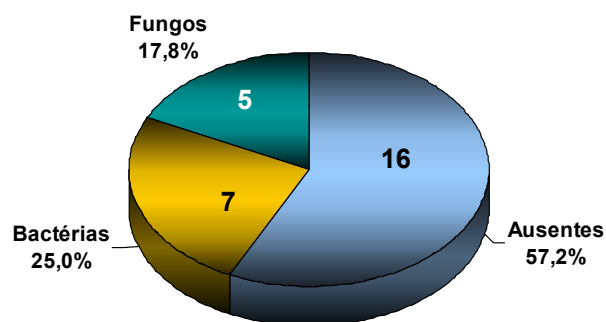


Figura 9 - Prevalência dos patógenos isolados em diferentes sítios dos recém-nascidos de acordo com a duração da sepse



n = 28

Figura 10 - Distribuição amostral dos patógenos em hemoculturas dos recém-nascidos

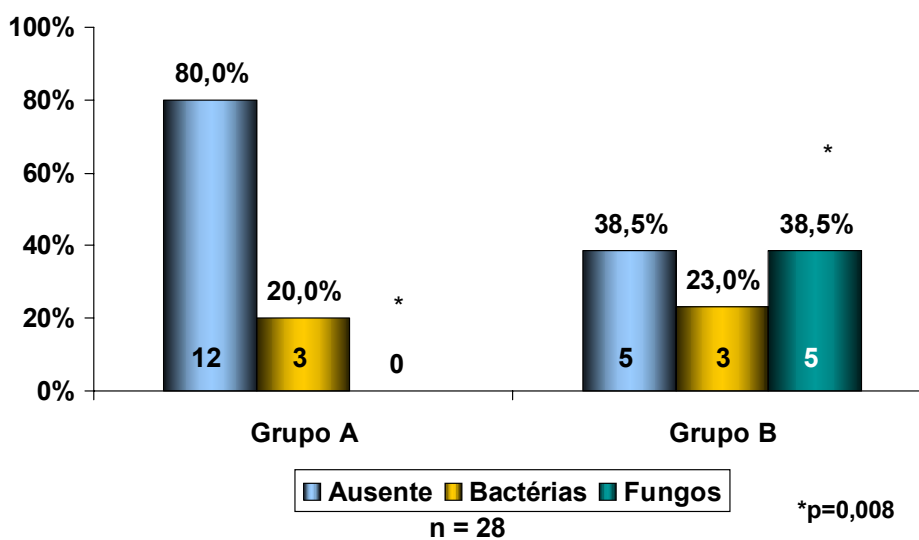


Figura 11 - Prevalência dos patógenos em hemoculturas isoladas de acordo com a duração da sepse

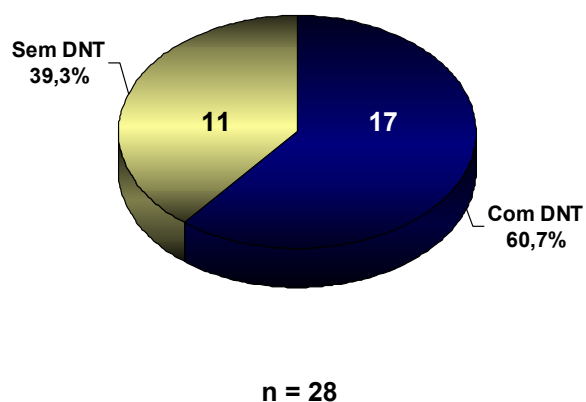


Figura 12 - Distribuição amostral dos recém-nascidos de acordo com a presença de Doença não tireoidiana

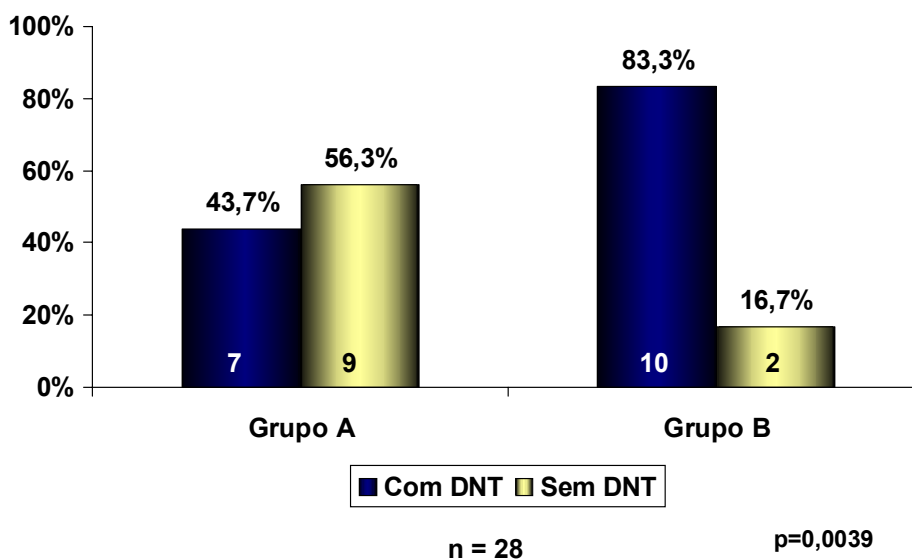


Figura 13 - Prevalência da Doença não tireoidiana segundo a duração da sepse

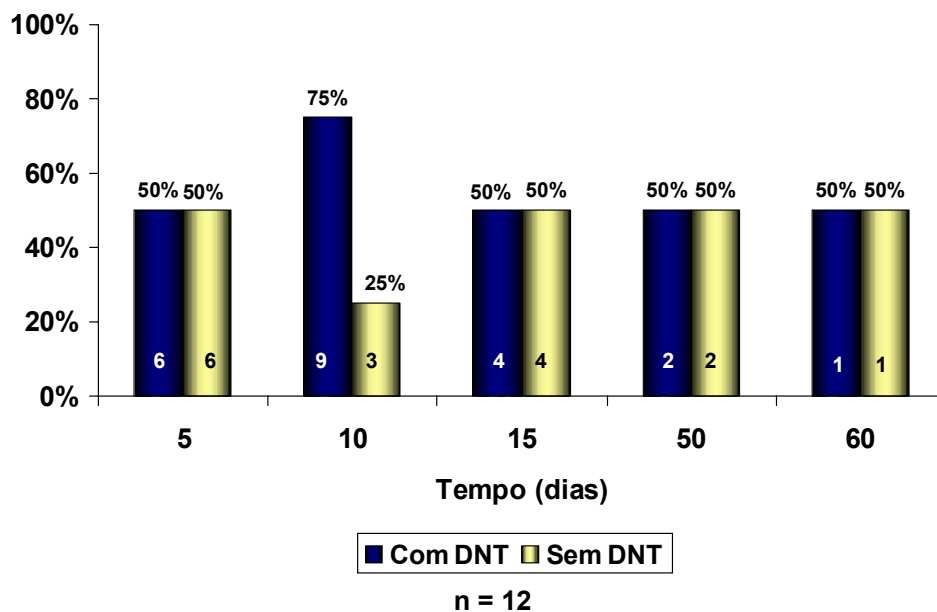


Figura 14 - Prevalência da Doença não tireoidiana em recém-nascidos do grupo B de acordo com a evolução da sepse

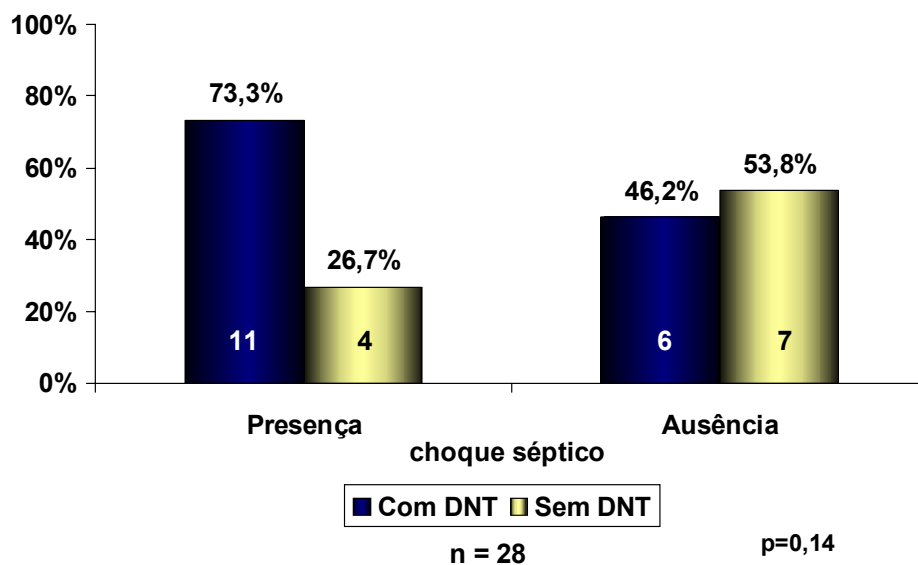


Figura 15 - Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de choque séptico

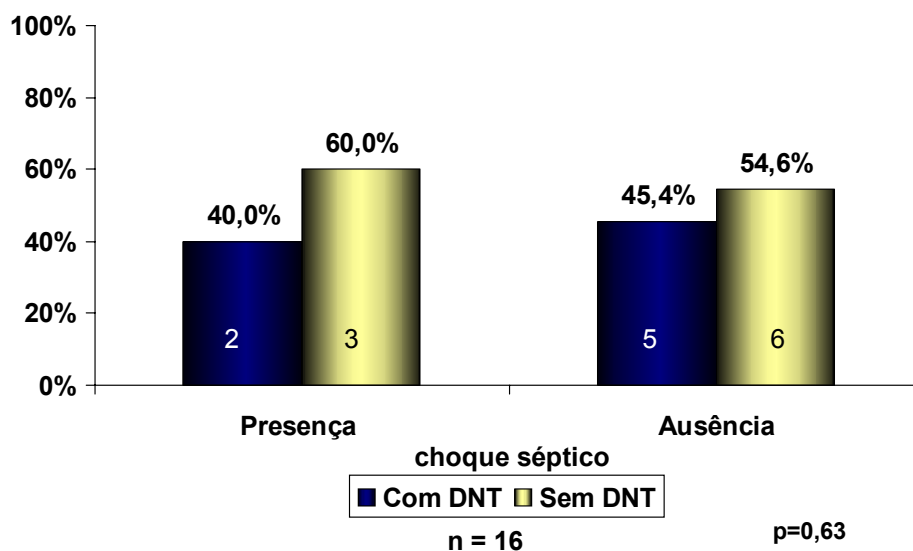


Figura 16 - Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de choque séptico no grupo A

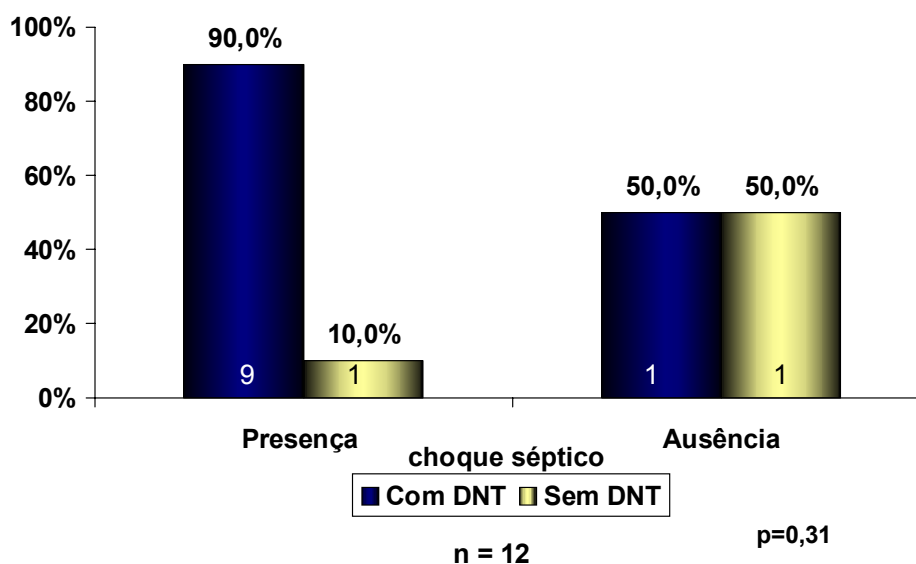


Figura 17 - Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de choque séptico no grupo B

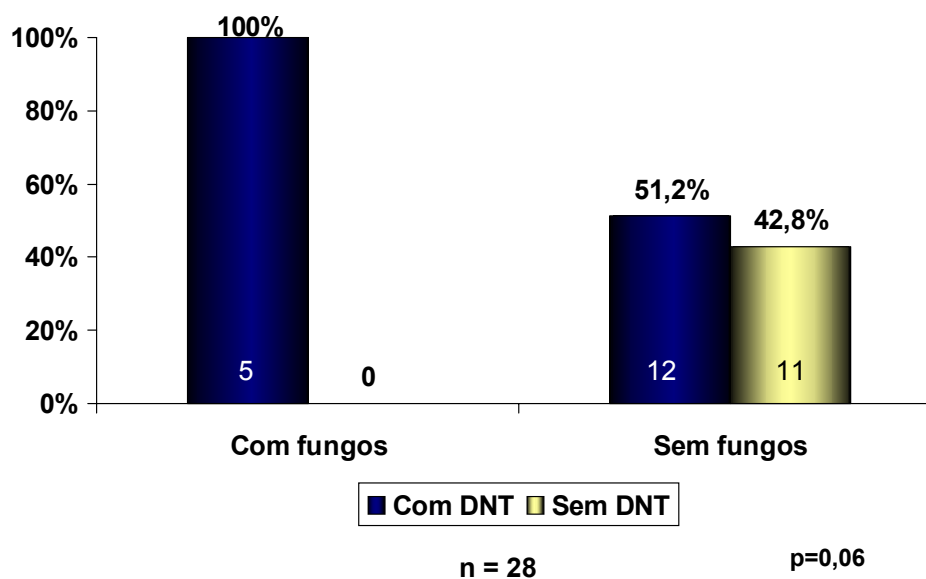


Figura 18 - Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de fungos

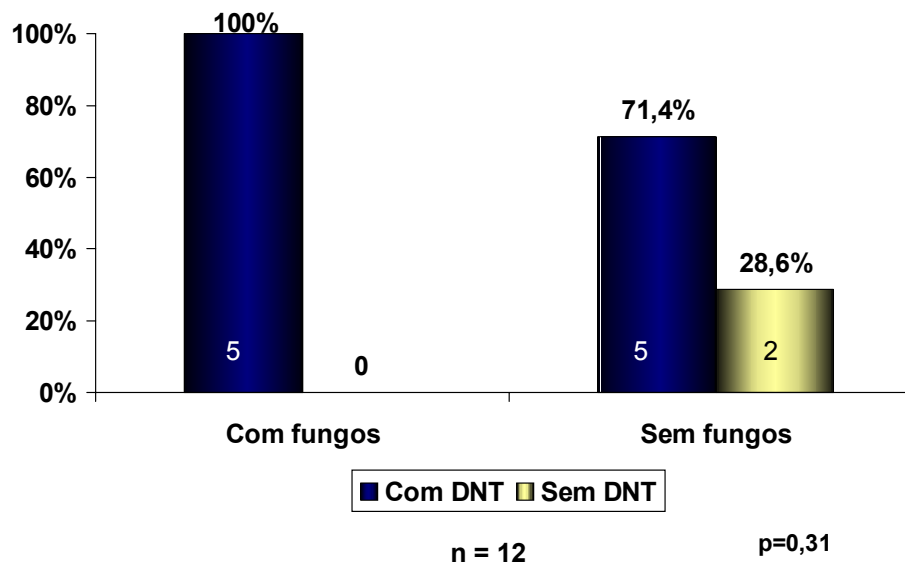


Figura 19 - Prevalência da Doença não tireoidiana de acordo com a presença de fungos no grupo B

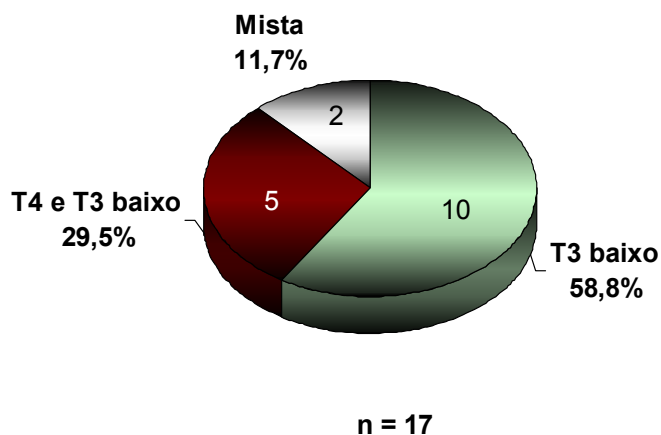


Figura 20 - Distribuição dos padrões de Doença não tireoidiana

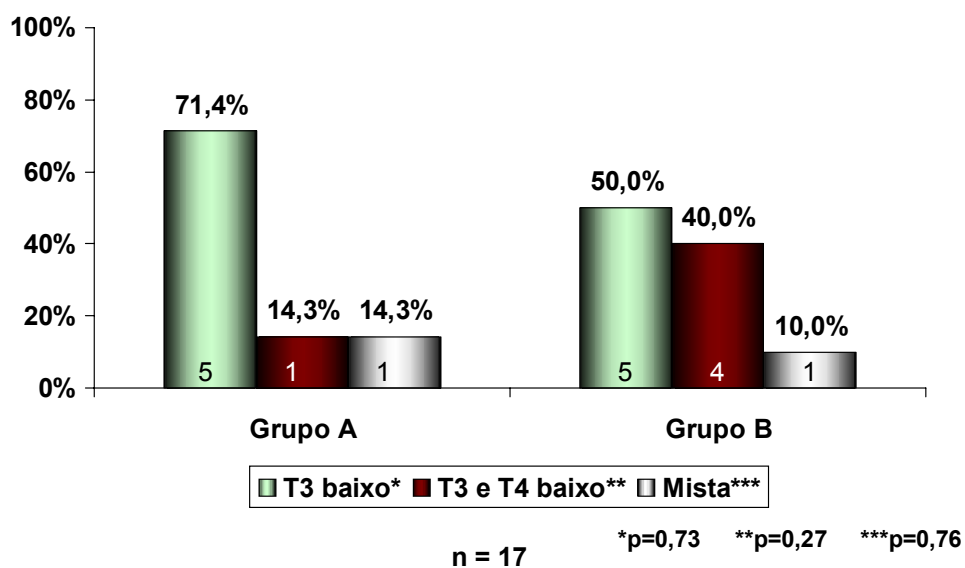


Figura 21 - Prevalência dos padrões da Doença não tireoidiana segundo a duração da sepse

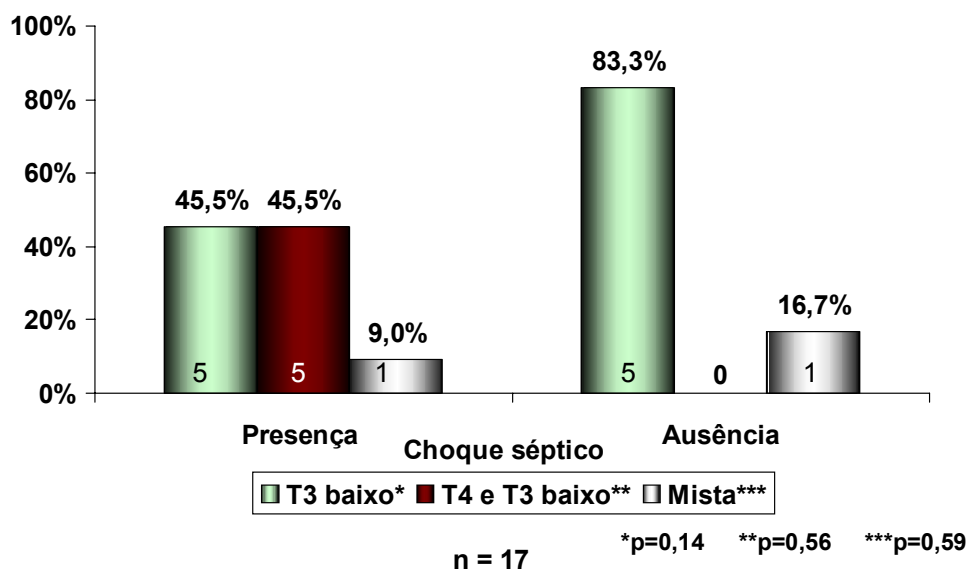


Figura 22 - Prevalência dos padrões da Doença não tireoidiana de acordo com o choque séptico

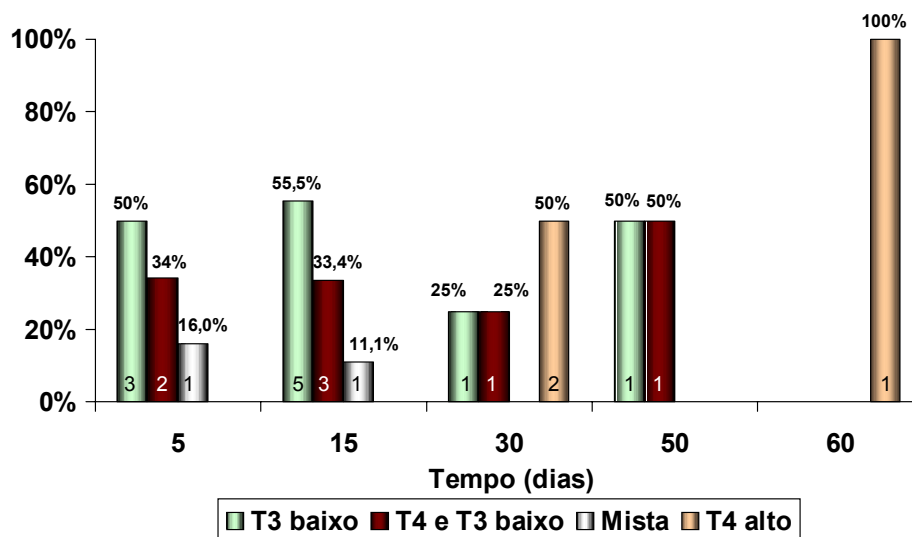


Figura 23 - Prevalência dos padrões da Doença não tireoidiana nos recém-nascidos do grupo B de acordo com a evolução da sepse

Tabela 3 - Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com a evolução da sepse nos recém-nascidos com síndrome do T3 baixo

Variável Hormonal	Evolução Média ± erro padrão			p
	Até 8º dia a	Após 8º dia b	Convalescença c	
T3	69,2 ± 9,5	70,2 ± 8,2	160,2 ± 21,2	a x b > 0,05 b x c < 0,001 a x c < 0,001
T3 reverso	141,6 ± 66,9	78,7 ± 9,6	124,8 ± 48,1	a x b > 0,05 b x c > 0,05 a x c > 0,05
TSH	4,3 ± 2,7	3,6 ± 0,6	1,8 ± 0,4	a x b > 0,05 b x c > 0,05 a x c > 0,05

Tabela 4 - Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com os grupos de estudo nos recém-nascidos com síndrome do T3 baixo

Evolução	Variável Média ± erro padrão		p
	Grupo a	Grupo b	
T 3			
Até 8º dia	81,4 ± 8,4	48,9 ± 16,7	0,049
Após 8º dia	-	70,2 ± 8,2	-
Convalescença	133,6 ± 43,1	173,5 ± 24,5	0,20
T3 reverso			
Até 8º dia	147,9 ± 94,6	125,6 ± 65,4	0,44
Após 8º dia	-	78,7 ± 9,6	-
Convalescença	207,5 ± 149,3	84,5 ± 8,6	0,12
TSH			
Até 8º dia	5,7 ± 4,8	2,6 ± 1,4	0,311
Após 8º dia	-	3,6 ± 0,7	-
Convalescença	1,0 ± 0,4	2,3 ± 0,5	0,06

Tabela 5 - Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com a evolução da sepse nos recém-nascidos com a síndrome do T4 e T3 baixo

Variável Hormonal	Evolução Média ± erro padrão			p
	Até 8º dia a	Após 8º dia b	Convalescença c	
T4	5,3 ± 1,5	4,8 ± 0,5	11,8 ± 0,8	a x b > 0,05 b x c < 0,001 a x c < 0,001
T3	56,0 ± 9,6	46,0 ± 9,7	147,0 ± 8,4	a x b > 0,05 b x c < 0,001 a x c < 0,001
T3 reverso	114,5 ± 3,5	83,6 ± 2,9	72,5 ± 1,3	a x b < 0,05 b x c > 0,05 a x c < 0,01
TSH	0,8 ± 0,6	2,4 ± 1,3	3,3 ± 0,6	a x b > 0,05 b x c > 0,05 a x c > 0,05

Tabela 6 - Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e de TSH de acordo com os grupos de estudo nos recém-nascidos com síndrome do T4 e T3 Baixo

Evolução	Variável Média ± erro padrão		p
	Grupo A	Grupo B	
T4			
Até 8º dia	8,0 ± 0,0	3,9 ± 1,1	*
Após 8º dia	-	4,8 ± 0,5	*
Convalescença	14,2 ± 0,0	11,1 ± 0,0	*
T3			
Até 8º dia	75,0 ± 0,0	46,5 ± 2,5	*
Após 8º dia	-	46,0 ± 9,7	*
Convalescença	168,0 ± 0,0	140,0 ± 6,5	*
T3 reverso			
Até 8º dia	111,1 ± 0,0	118 ± 0,0	*
Após 8º dia	-	83,7 ± 2,9	*
Convalescença	77,2 ± 0,0	67,8 ± 0,0	*
TSH			
Até 8º dia	0,2 ± 0,0	1,5 ± 0,0	*
Após 8º dia	-	2,3 ± 1,3	*
Convalescença	1,5 ± 0,0	3,9 ± 0,3	*

Tabela 7 - Médias aritméticas dos hormônios tireoidianos e TSH de acordo com a evolução da sepse nos recém-nascidos com síndrome mista

Variável Hormonal	Evolução Média ± erro padrão			p
	Até 8º dia a	Após 8º dia b	Convalescença c	
T4	6,7 ± 1,2	15,7 ± 0,0	9,9 ± 0,6	a x b < 0,01 b x c < 0,05 a x c > 0,05
T3	133,0 ± 79,0	477,0 ± 0,0	177,0 ± 45	a x b < 0,05 b x c < 0,05 a x c > 0,05
T3 reverso	73,5 ± 0,0	124,5 ± 0,0	60,6 ± 0,0	*
TSH	5,7 ± 1,9	7,1 ± 0,0	4,2 ± 0,4	a x b > 0,05 b x c > 0,05 a x c > 0,05

Tabela 8 - Médias aritméticas e erro padrão dos hormônios tireoidianos e TSH de acordo com os grupos de estudo nos recém-nascidos com síndrome mista

Evolução	Variável Média ± erro padrão		p
	Grupo A	Grupo B	
T4			
Até 8º dia	7,9 ± 0,0	5,5 ± 0,0	*
Após 8º dia	-	15,7 ± 0,50	*
Convalescença	9,4 ± 0,0	10,5 ± 0,0	*
T3			
Até 8º dia	212,0 ± 0,0	54,0 ± 0,0	*
Após 8º dia	-	477,0 ± 0,0	*
Convalescença	222,0 ± 0,0	132,0 ± 0,0	*
T3 reverso			
Até 8º dia	73,5 ± 0,0	-	*
Após 8º dia	-	124,5 ± 0,0	*
Convalescença	60,6 ± 0,0	-	*
TSH			
Até 8º dia	3,7 ± 0,0	7,7 ± 0,0	*
após 8º dia	-	7,1 ± 0,0	*
Convalescença	4,63 ± 0,0	3,8 ± 0,0	*

7. DISCUSSÃO

Este é um estudo observacional de uma coorte de 28 recém-nascidos a termo, com sepse neonatal tardia, que verifica o comportamento dos hormônios tireoidianos e do TSH tanto na doença como na recuperação, em um ou mais momentos diferentes da sepse e em um momento da convalescença, para a identificação da doença não tireoidiana (DNT) associada à sepse neonatal.

O estudo foi realizado em local onde a sepse tardia é mais freqüente do que a sepse precoce (Ceccon et al., 1999), com prevalência de quarenta e sete por cento no período de estudo, dentro do esperado, para recém-nascidos admitidos em unidade de terapia intensiva, cuja prevalência encontra-se entre trinta e três e sessenta e seis por cento (Haque, 2005).

Foram eleitos recém-nascidos maiores do que cinco dias de vida para participar do estudo, com a finalidade de serem evitadas as interferências das variações fisiológicas dos hormônios da tireóide e do TSH neste período de vida (Fisher e Klein, 1981; Pereira e Procianoy, 2001; Larsen et al., 2003).

No presente estudo, pouco mais da metade dos casos apresentaram sepse curta duração, em torno de sete dias. Entretanto, quarenta e dois por cento dos casos apresentaram sepse prolongada, em torno de dezessete dias, e diversos fatores podem ter contribuído para o prolongamento da sepse, como discutiremos a seguir.

Os recém-nascidos que participaram do estudo tinham peso de nascimento semelhante, apesar da média do grupo A se encontrar entre o percentil 25 e 50 e a do grupo B entre o percentil 10 e 25 pelo escore Z das curvas de desenvolvimento do CDC, sem considerar o sexo. Na data de

entrada do estudo, o peso médio dos recém-nascidos do grupo B era significativamente inferior ao do grupo A, caindo para o intervalo entre o percentil 5 e 10 do escore Z, enquanto que o grupo A encontrava-se no percentil 50, sendo a idade pós-natal semelhante nos dois grupos. Isto indica que os recém-nascidos do grupo B ganharam menos peso no período compreendido entre o nascimento e a data de entrada no estudo.

Durante o período de estudo, desde o diagnóstico de sepse até a convalescença, os recém-nascidos do grupo B aparentemente apresentaram ganho de peso semelhante aos do grupo A, porém os recém-nascidos do grupo B desaceleraram mais acentuadamente o ganho de peso, estando nesta fase próximos ao percentil 3 do escore Z, enquanto que os do grupo A encontravam-se pouco acima ao percentil 25. Esta associação de fatores sugere que os recém-nascidos com sepse prolongada perderam mais peso do que os com sepse de curta duração.

Neste estudo foi verificado que os valores médios das variáveis clínicas e laboratoriais de sepse foram semelhantes nos grupos A e B, no início do estudo. O Consenso de 2005 sugere mínimo de dois sintomas clínicos e/ou laboratoriais para o diagnóstico de sepse. No presente estudo, cinquenta por cento dos recém-nascidos apresentaram quatro ou mais sinais clínicos de sepse, sem diferença entre os grupos A e B, $p = 0,13$. Estes dados sugerem que a presença de maior quantidade de sinais clínicos e laboratoriais de resposta inflamatória, no início da sepse, não modifica o tempo de duração da doença.

Sinais clínicos de choque séptico foram encontrados em mais da metade da população estudada e significativamente maior nos recém-nascidos com sepse prolongada. O choque séptico tem sido relatado em 15% dos pacientes adultos (Vicent, 2005) e entre 34 a 54% em crianças (Trotta, 1991; Den Brinker et al., 2005b).

A persistência de um patógeno, a multiplicação, a reinvasão, a infecção focal seqüestrada ou ainda a contaminação através de cateteres, associada à resposta inflamatória prolongada, pode resultar em prolongamento dos sinais e sintomas clínicos da sepse neonatal (Chappnan e Faix, 2002; Lee et al., 2004), como observado nos recém-nascidos que constituíram o grupo B.

Os microrganismos isolados em culturas dos recém-nascidos foram constituídos predominantemente por bactérias gram positivas, de acordo com o esperado (Palazzi et al., 2006), entretanto, quase um quarto da população apresentou cultura positiva para fungos, e todos pertencentes ao grupo B, sendo 80% já na primeira hemocultura, positiva para *candida albicans*. No presente estudo a presença de candidíase invasiva foi, portanto, significativamente maior no grupo B, contribuindo para o prolongamento da sepse.

Sepse adquirida por fungos é uma complicação freqüente em unidades de terapia intensivas modernas, requerendo hospitalização e terapia antifúngica prolongada (Makhoul et al., 2001). Pedroso, em 2005, encontrou taxa progressivamente elevada, entre 1994 e 2003, de candidíase na mesma Unidade de Terapia Intensiva, onde foi realizado este estudo, e verificou que o uso prévio de antibióticos, cateter venoso central, intubação

traqueal e nutrição parenteral foram fatores de risco, presentes em até 90% dos casos (Pedroso, 2005). Além disso, diversos estudos reforçam estes fatores de risco entre os mais relevantes (Colombo et al., 1999; Makhoul et al., 2001; Benjamin et al., 2003; Bendel, 2006).

No presente estudo o uso prévio de antibióticos foi encontrado em todos os casos transferidos de outros hospitais, porém não foi verificada a associação entre hemocultura negativa e uso prévio de antibióticos ($p=0,52$), encontrando-se presença de bactérias intra-hospitalares e fungos no sangue de 42,1% dos pacientes transferidos de outros hospitais. Dentre os recém-nascidos do grupo B foi observado que setenta e cinco por cento já haviam recebido antibiótico prévio sem diferença entre os do grupo A ($p = 0,38$), sugerindo que neste estudo não houve relação entre uso prévio de antibiótico e prolongamento da sepse.

O uso de cateteres centrais foi verificado em metade dos recém-nascidos com sepse no presente estudo, sem diferença significativa entre os recém-nascidos com sepse de curta ou prolongada duração, não parecendo ter influenciado no prolongamento da sepse ($p = 0,45$).

A convalescença foi diagnosticada na ausência dos sintomas clínicos, laboratoriais e redução dos níveis séricos da PCR. Desde 1982, Squire et al. observaram que a PCR, uma proteína integrante da resposta inflamatória, era um bom método para prever a fase de convalescença da sepse neonatal (Squire et al., 1982). Em 1997, Ehl et al. utilizaram também a PCR como marcador da duração de antibioticoterapia na sepse neonatal e observaram que por volta quinto dia de terapia apenas 6% dos pacientes

apresentavam PCR maior que 10mg/dl pelo método da nefelometria (Ehl et al., 1997). Diversos outros estudos têm demonstrado que a PCR por este método é o melhor indicador de sepse neonatal (Döllner et al, 2001; Lacour et al, 2001), podendo ser utilizada como método de exclusão de infecção bacteriana (Guibourdenche et al., 2002; Bomella et al., 2000). Além disso, a PCR tem sido utilizada como indicador de infecção neonatal, mostrando-se em algumas vezes como melhor indicador (Vaz et al., 1998; Döllner, 2001; Lacour et al, 2001).

Doença não tireoidiana (DNT) foi encontrada em mais da metade dos recém-nascidos com sepse neonatal no presente estudo. Uzel e Neyzl observaram 42% de DNT em lactentes gravemente doentes e que se recuperaram (Uzel e Neyzl, 1986), e em nosso meio Trotta observou 82% de DNT em crianças com diagnóstico de sepse internadas em UTI pediátrica (Trotta,1991).

A DNT foi significativamente mais freqüente no grupo B, considerando a presença da mesma em qualquer fase da sepse. Neste grupo, até o oitavo dia de sepse, seis recém-nascidos já apresentavam DNT e, na fase prolongada, mais quatro recém-nascidos, inicialmente normais, apresentaram DNT. Considerando a presença de DNT até o oitavo dia de sepse nos dois grupos, verifica-se semelhança entre os recém-nascidos dos grupos A e B, ($p = 0,74$), o que sugere que o prolongamento da doença foi fator importante para a maior prevalência de DNT.

No grupo B também foi observado que houve a presença de DNT durante todo o tempo, apresentando um pico por volta do décimo dia de

duração de sepse, permanecendo constante a partir daí dentre os recém-nascidos que continuaram infectados, contrariando a hipótese inicial de que o prolongamento da doença pudesse aumentar a presença de DNT.

No presente estudo, não foi encontrada associação direta entre a presença de DNT e a presença de fungos apesar do grupo B ter sido constituído por 41,6% de recém-nascidos com sepse fúngica e apesar da presença de fungos ter influenciado no prolongamento da sepse. À luz do nosso conhecimento, não há, até o presente momento, estudo semelhante no período neonatal, para fins de comparação.

DNT também não foi mais freqüente entre os recém-nascidos que tiveram choque séptico, nem mesmo entre os pacientes com sepse prolongada, estando de acordo com o observado em lactentes e crianças (Trotta, 1991; Yildizdas et al. 2004; Den Brinker et al., 2005b).

A síndrome do T3 baixo foi o padrão de DNT mais freqüente no presente estudo, estando de acordo com outras pesquisas realizadas em crianças com sepse em que esta síndrome foi encontrada, entre 70% e 90% dos pacientes (Chopra, 1997; Trotta, 1991; Yildizdas, et al., 2004; Den Brinker et al., 2005b; Hulst et al., 2006). No presente estudo os pacientes do grupo A apresentaram níveis séricos de T3 40% menores do que aqueles encontrados na fase de convalescença, e os pacientes do grupo B apresentaram níveis significativamente inferiores, 72% menores até o oitavo dia de sepse, porém níveis semelhantes aos do grupo A na convalescença. Chopra, em 1997, descreveu menores níveis de T3 neste padrão de síndrome em até quarenta por cento dos níveis normais (Chopra, 1997).

Baixos níveis de T3 têm sido interpretados como uma resposta adaptativa ao estresse com a finalidade de economizar energia, reduzindo a taxa metabólica e protegendo o organismo do hipercatabolismo causado pela sepse (Stockigt, 1996; Peeters et al., 2005). Desta forma, pode-se admitir que, no presente estudo, a resposta adaptativa possa ter sido mais intensa nos recém-nascidos do grupo B, ocasionando maior redução na taxa metabólica, ou que esta resposta possa ainda significar uma má adaptação ao estresse, colaborando para o prolongamento da doença como relatado por Peeters et al. (Peeters et al., 2005). Parece ser ainda incerto que baixos níveis de T3 por tempo prolongado apresentem efeitos benéficos ao paciente (Stockigt, 1996).

Atualmente é reconhecido que o fator de necrose tumoral, uma citocina produzida pelos macrófagos, durante a sepse, inibe a atividade da desidrodase hepática D1, a enzima catalisadora de T3, tendo sido implicado atualmente na patogênese de T3 baixo. Nagaya et al. demonstraram experimentalmente que a inibição do TNF- α restaura a atividade da D1 e eleva os níveis de T3, demonstrando o envolvimento de TNF- α na patogênese desta síndrome (Nagaya et al., 2000).

A elevação do T3 reverso na síndrome do T3 baixo tem sido descrita em adultos e crianças. À luz do nosso conhecimento, existem poucos estudos realizados em recém-nascidos a termo. Hulst et al. encontraram, em cinquenta recém-nascidos a termo internados em UTI, baixos níveis de T3 reverso e correlação inversa entre os níveis de T3 e os de PCR no sexto dia de vida (Hulst et al., 2006). Em prematuros, Wassanaer et al. também não

encontraram diferença de T3 reverso em pacientes doentes comparados aos saudáveis (Wassanaer et al.,1997). No presente estudo, T3 reverso só esteve aumentado em um caso do grupo A, elevando a média dos níveis séricos neste grupo. De acordo com Papanicolaou, o T3 reverso é produzido em quantidades normais neste tipo de síndrome e a elevação é devido ao menor clearance causado pela inativação da D1 nos tecidos, podendo-se então supor, a partir dos resultados obtidos no presente estudo, que a formação de T2 proveniente de T3 reverso, através da enzima D1 tecidual, principal caminho para o clearance do T3 reverso, não aconteça ou seja pouco freqüente no período neonatal, ao menos em níveis teciduais (Papanicolaou, 2000; Langton e Brent, 2002).

A síndrome do T3 baixo tem sido descrita em outras condições catabólicas, além da sepse, incluindo o jejum, diminuição de ingestão calórica especialmente por hidratos de carbono, que rapidamente diminuem a atividade de D1 antecipando a síndrome do T3 baixo (Papanicolaou, 2000). No presente estudo, nenhum caso deixou de receber quantidades adequadas diárias de hidrato de carbono, apesar do jejum a que foram expostos.

Com a melhora da doença, os níveis de T3 retornaram ao normal de acordo com outros estudos (Trotta, 1991; Chopra, 1997; Langton et al., 2002).

A síndrome do T4 e T3 baixo foi encontrada em aproximadamente trinta por cento das DNT, sendo o segundo padrão mais freqüente neste estudo. A prevalência deste padrão de DNT é menor do que a observada na

síndrome do T3 baixo, em pacientes adultos, mas pode ser verificada em até 70% dos pacientes pediátricos internados em UTI (Langton e Brent, 2002). Para Papanicolaou, este padrão corresponde ao segundo estágio de classificação da DNT, sendo observado em doenças graves e prolongadas (Papanicolaou, 2000). No presente estudo, este padrão de DNT apresentou prevalência semelhante nos dois grupos e não foi significativamente mais prevalente nem dentre os recém-nascidos com sepse prolongada, discordando do proposto por Papanicolaou, em 2000, porém foi observado somente entre os recém-nascidos com choque séptico, independentemente do grupo ao qual pertenciam, e mesmo assim sem diferença significativa. Os resultados do presente estudo são concordantes com Den Brinker et al., que encontraram T4 e T3 baixo em cinquenta por cento dos pacientes que sobreviveram ao choque séptico por doença meningocócica, e com Yildizdas et al., que verificaram menores níveis de T3 e T4 em crianças com choque séptico do que os de crianças normais ou sem choque séptico (Yildizdas et al., 2004; Den Brinker et al., 2005b). No período neonatal, esta alteração foi observada por Franklin e O'Grady, que observaram quatro recém-nascidos a termo com sepse, encontrando alterações de T3 e T4 que duraram até o quinto dia de vida, sendo que o T3 esteve persistentemente mais baixo até o décimo dia, quando comparados aos recém-nascidos saudáveis (Franklin e O'Grady, 1985).

No presente estudo, os níveis séricos de T3 e de T4 foram significativamente menores na sepse quando comparados aos da convalescença, sem diferença entre os grupos A e B. Wilson et al.

encontraram, em recém-nascidos a termo e doentes, níveis significativamente menores de T4 em 66% dos casos, quando comparados aos recém-nascidos a termo e sadios (Wilson et al., 1982).

A síndrome do T4 e T3 baixo tem sido descrita em adultos e crianças gravemente doentes e relacionada ao mau prognóstico tanto em adultos como em crianças (Chopra, 1997; Papanicolaou, 2000). Peeters et al. observaram, em adultos internados em UTI por mais de cinco dias, correlação prognóstica de sobrevida significativa, relacionando os menores níveis de T3 e de T4, já no primeiro dia de internação, aos não sobreviventes, e além disso demonstraram elegantemente existência de relação inversa entre o T3 reverso e a atividade da enzima desidase D1 hepática, bem como relação direta entre esta enzima e a razão T3/ T3 reverso (Peeters et al., 2005). No Brasil, Ward e Maciel também encontraram, em adultos internados graves em UTI, relação direta entre menores níveis de T4 e de T3 e má evolução (Ward e Maciel, 1997). Uzel e Neyzi encontraram, em treze lactentes com sepse que não sobreviveram, níveis significativamente menores de T4 comparados aos que se recuperaram (Uzel e Neyzi, 1986). No presente estudo, todos os recém-nascidos sobreviveram, não sendo possível relacionar este padrão de síndrome com mau prognóstico.

Algumas drogas utilizadas normalmente em pacientes gravemente enfermos também podem alterar os níveis séricos dos hormônios tireoidianos e do THS. Entre as drogas mais relevantes, encontra-se a

dopamina, o corticóide e a furosemida, que foram utilizadas em alguns recém-nascidos do presente estudo.

Dopamina é um neurotransmissor adrenérgico que pode inibir a secreção de TSH através da adenilacitociclase. Este bloqueio se dá pela inibição da expressão do gene para a subunidade β do TSH que produz inibição da amplitude dos picos noturnos de secreção do TSH (Larsen et al, 2006). A inibição dos receptores dopaminérgicos, entretanto, não exerce estimulação de TSH (Graf e Carvalho, 2002; Moura e Moura, 2004; Larsen et al., 2006). Quando administrada em infusão de curta duração até 48 horas, pode alterar o TSH e parece não alterar as concentrações de T4, T3 e T3 reverso. Quando administrada por mais de 48 horas, além de reduzir os níveis séricos de TSH em até 60%, pode reduzir o T4 até 56% (Kaptein et al., 1980). O efeito dopamina foi avaliado em recém-nascidos com 12 a 90 dias de vida, com doença cardiovascular congênita, nos quais houve um aumento de TSH, sem diferença significativa com a forma de infusão contínua ou não (Van den Berghe e De Zegher, 1994). No presente estudo, 14 (cinquenta por cento) recém-nascidos receberam dopamina, sendo que DNT foi encontrada em 11 deles, entretanto sem diferença significativa com aqueles que não receberam dopamina e que apresentaram DNT ($p = 0,053$). Estes resultados estão de acordo com Den Brinker et al., que também não encontraram associação entre o uso de dopamina e DNT em crianças (Den Brinker et al., 2005ab).

O corticóide pode alterar níveis séricos de T3. Chopra et al. observaram que o uso de dexametasona pode ocasionar redução de T3 e

elevação do T3 reverso, 12 horas após o início da droga (Chopra et al., 1975). Gross et al., em estudo experimental, verificaram que houve aumento do T3 no feto quando a mãe recebia betametasona, mas não houve alteração do T3 quanto o feto recebia injeção de betametasona diretamente (Gross et al., 1984). No presente estudo, 14 (cinquenta por cento) dos recém-nascidos receberam corticóide em doses farmacológicas por ocasião da extubação, sendo que em 8 deles foi observada DNT, sendo cinco com padrão de T3 baixo, não se encontrando relação significativa entre o uso de corticóide e DNT ($p=0,93$) e nem de corticóide com T3 baixo ($p =0,77$). No presente estudo, foi observado um caso do grupo B que não apresentou DNT em nenhuma fase da sepse, mas apresentou T3 baixo na fase de convalescença após ter recebido dexametasona por ocasião da retirada da ventilação mecânica, sem outra explicação para este achado.

A furosemida desloca o T4 da tireoglobulina, aumentando a fração do T4 livre (Graf e Carvalho, 2002). Lim et al. verificaram, em indivíduos eutiroidianos doentes, que a administração de furosemida em baixas concentrações, $3\mu\text{mol/L}$, não apresenta efeito sobre os hormônios, mas em doses elevadas, $30\mu\text{mol/L}$, aumenta o T4 livre (Lim et al., 1988). Munro et al. verificaram que a furosemida liga-se fortemente à TBG e provoca discreto deslocamento do T4 (Munro et al., 1989). No presente estudo, 14 (cinquenta por cento) dos recém-nascidos receberam furosemida em doses farmacológicas, sem diferença significativa na presença de DNT, comparados aos que não receberam a droga ($p = 0,24$). O T4 livre foi por isto dosado em todos os casos, mas por não haver parâmetros de

normalidade para T4 livre, na faixa etária da população estudada, não houve possibilidade de comparação.

Finalmente, este estudo demonstrou que recém-nascidos a termo com ganho de peso menor nas primeiras semanas de vida apresentaram maior prevalência de sepse prolongada e que a presença de fungos foi fator relacionado com o prolongamento da sepse, que apresentou duração média de 17,4 dias. A presença de choque séptico, a presença de quatro ou mais sinais clínicos e/ou laboratoriais de resposta inflamatória, bem como o uso de cateter central, não foram fatores relacionados ao prolongamento da sepse.

Este estudo demonstrou que recém-nascidos a termo com sepse podem apresentar DNT, mais prevalente na sepse prolongada, sem diferença com a presença de choque séptico. Síndrome do T3 baixo foi o padrão mais freqüente de DNT encontrado tanto na sepse de curta duração como na prolongada, com menores níveis séricos de T3 na sepse prolongada, sem alteração do TSH em ambos os grupos. Não foi observada alteração de T3 reverso na síndrome do T3 baixo. Síndrome do T4 e T3 baixo só foi encontrada nos casos com choque séptico, independente do grupo de estudo. As alterações retornaram ao normal na convalescença.

8. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem as seguintes conclusões:

- Recém-nascidos a termo podem apresentar alterações nos hormônios tireoidianos durante a sepse, reconhecidas como doença não tireoidiana.

- Doença não tireoidiana foi verificada em mais da metade dos casos e esteve presente durante todo o período da sepse.

- Recém-nascidos com sepse de curta duração, média de sete dias, apresentaram menor prevalência da doença não tireoidiana.

- Recém-nascidos com sepse prolongada, média de dezessete dias, apresentaram prevalência significativamente maior da doença não tireoidiana.

- Recém-nascidos com choque séptico foram observados em menos da metade dos casos, sendo o choque séptico significativamente mais prevalente dentre os casos de sepse prolongada.

- Não foi verificada relação entre doença não tireoidiana e choque séptico.

- Síndrome do T3 baixo foi o padrão mais prevalente, sem relação com a duração da sepse. Entretanto, no início da doença, os níveis de T3 foram significativamente menores nos recém-nascidos com sepse prolongada.

- Não foi observada alteração de T3 reverso nos recém-nascidos com síndrome do T3 baixo.

- Síndrome do T4 e T3 baixo só foi observada em recém-nascidos com choque séptico.

- Síndrome mista foi encontrada em poucos recém-nascidos sem diferença com a duração da sepse.
- Doença não tireoidiana não foi observada na convalescença, fase em que os hormônios retornaram aos níveis normais.

9. ANEXOS

Anexo A

Tabela 1 - Definições de sepse de acordo com o Consenso de 2005

SEPSE

- SRIS presente ou em consequência de uma suspeita ou infecção comprovada.
-
-

SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS)

Presença de pelo menos dois dos quatro critérios descritos abaixo, sendo um deles temperatura anormal ou a contagem de leucócitos:

- Temperatura corpórea: $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ (via retal, axilar, oral ou por cateter central)
 - Taquicardia ou bradicardia:
 - Taquicardia: batimento cardíaco > 2 desvio padrão normal para a Idade na ausência de estímulo externo, ou por estímulo no uso de drogas crônicas, ou elevação inexplicável de meia a 4 horas, ou em criança menor de 1 ano.
 - Bradicardia: batimento cardíaco $<$ percentil 10 para a idade na ausência de estímulo vagal externo, drogas beta bloqueadoras, ou doença congênita cardíaca ou depressão persistente inexplicável por meia hora.
 - Frequência Respiratória: > 2 desvio padrão normal para idade ou em ventilação mecânica que não seja devido a doença neuromuscular ou devido a anestesia geral.
 - Contagem de leucócitos: elevada ou diminuída em relação à idade (não secundária a leucopenia induzida pela quimioterapia) ou $> 10\%$ de neutrófilos imaturos.
-
-

INFECÇÃO

- Suspeita ou comprovação da infecção (por cultura positiva, coloração tissular ou teste de reação da cadeia de polimerase) causada por qualquer patógeno ou síndrome clínica associada à alta probabilidade de infecção.
 - Evidência clínica de infecção incluindo laudos ou exames clínicos positivos de imagens ou testes laboratoriais (contagem de leucócitos em fluido corporal normalmente estéril, perfuração de vísceras, radiografias que evidenciem pneumonia, petéquias ou exantema purpúrico, ou prupura fulminante)
-
-

CHOQUE SÉPTICO

- Sepse e disfunção cardiovascular orgânica
-
-

Fonte: Extraída do Consenso de Sepse de 2005; Goldstein et al. Pediatr Crit Care Med, 2005, p.4.

Anexo A

Tabela 2 - Critérios clínicos e laboratoriais sugestivos de sepse em recém-nascidos

VARIÁVEL CLÍNICA

- Temperatura instável ($T^{\circ}C > 38,5^{\circ}C$ ou $T^{\circ}C < 36^{\circ}C$)
- Frequência Respiratória de acordo com faixa etária
- Frequência Cardíaca de acordo com faixa etária

VARIÁVEL LABORATORIAL

- Leucócitos
- Leucopenia
- Neutrófilos imaturos $> 10\%$
- INR $> 0,2$ = índice neutrofílico maior que 0,2
- Proteína C Reativa $> 10\text{mg/dl}$

Fonte: Extraída do Consenso de Sepse de 2005; Haque; *Pediatr Crit Care Med*, 2005, p. 48.

Anexo A

Tabela 3 - Critérios clínicos e laboratoriais de acordo com a faixa etária

Idade	Frequência cardíaca (bpm)		Frequência respiratória (rpm)	Leucócitos (leuc $\times 10^3$ mm)
	taquicardia	bradicardia		
0 dias a 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34
1 semana a 1 mês	> 180	< 100	> 40	> 19.5 ou < 5
1 mês a 1 ano	> 180	< 100	> 34	> 17.5 ou < 5

Fonte: extraída do Consenso de Sepse de 2005; Goldstein et al. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, p.4.

Anexo B
Tabela 1 - Níveis séricos dos hormônios tireoidianos e de TSH segundo faixa etária

Idade	T3 reverso (ng/dl) @	T3 (ng/dl) @	T4 (µg/dl) #	T4L (ng/dl) §	TSH (µU/dl) *
1-3 dias	–	420 (100 - 740)	16,5 (11,0 - 21,5)	–	12 (1 - 20)
4-7 dias	146 (34 - 258)	186 (36 - 136)	14,1 (8,1 - 20,1)	2,23 ± 0,39	5,6 (1 - 10)
1-4 semanas	90 (26 - 290)	225 (105 - 345)	12,7 (8,2 - 17,2)	–	2,3 (0,5 - 6,5)
1-12 meses	40 (11 - 129)	175 (105 - 245)	11,1 (5,9 - 16,3)	–	2,3 (0,5 - 6,5)

Fonte: Modificado por Knobel e Medeiros Neto, n: Setian, 2002, p. 259.

@ = média geométrica e variação; # = média ± 2 desvio padrão;

§ = média ± desvio padrão; * = média e variação.

Anexo C
Tabela 1 - Características gerais dos recém-nascidos ao nascimento

CASO	RG	PESO NASCIMENTO	IDADE NASCIMENTO	GÊNERO	CLASSIFICAÇÃO	APGAR	TIPO DE PARTO
1	6089084G	3590	38	M	AIG	9/10	CESÁREA
2	6087409I	2470	401/7	F	PIG*	8 / 9	CESÁREA
3	6100162I	4500	39	M	GIG	8 / 9	NORMAL
4	6091304I	1100	32 3/7	M	PIG*	**	NORMAL
5	6089988K	3075	384/7	M	AIG	7/8	NORMAL
6	6100701D	3340	40	M	AIG	**	NORMAL
# 7	6100703B	2000	361/7	M	AIG	8/10	NORMAL
8	6109076E	2200	34 4/7	F	AIG	9/10	NORMAL
9	6107544F	3610	413/7	F	AIG	7/8	NORMAL
10	6107590F	2885	40	F	AIG	9/10	NORMAL
11	6099774I	1210	30	F	AIG	**	CESÁREA
12	6106050J	3200	40	F	AIG	8/9	NORMAL
13	6100529I	1190	311/7	F	PIG*	1/8/8	CESÁREA
14	6089880A	3295	37	M	AIG	3/9	CESÁREA
15	13686121J	3200	40	M	AIG	9/10	NORMAL
16	6120724E	3535	38	M	AIG	10/10	NORMAL
17	6108245A	3590	402/7	F	AIG	4/7/8	FORCEPS
18	6115010J	3940	38	M	GIG	4/7/9	CESÁREA
19	6095751E	3590	414/7	F	AIG	**	FORCEPS
20	6120471E	3350	38	F	AIG	**	CESÁREA
21	6089524E	3105	38	M	AIG	8/9	CESÁREA
22	6100855C	3300	40	M	AIG	8/9	CESÁREA
23	6102757F	3700	38	M	AIG	8/9	CESÁREA
24	6100162I	4500	39	M	AIG	8/9	NORMAL
25	6111995I	2960	40	F	AIG	9/9	CESÁREA
26	13614285C	3150	38	F	AIG	9/10	NORMAL
27	6091372A	3400	384/7	M	AIG	2/5/9	FORCEPS
28	13615745A	3700	40	F	AIG	9/9	CESÁREA

RG = Registro geral; M = masculino; F= feminino; AIG = Adequado para idade gestacional;
 PIG * = Pequeno para idade gestacional não grave, GIG = Grande para idade gestacional;
 ** = desconhecido, com relato de choro imediato ao nascimento; caso 7 # = segundo gemelar.

Anexo C
Tabela 2 - Característica da população estudada

CASO	PROCEDÊNCIA	JEJUM	TIPO DE ALIMENTO	NUTRIÇÃO PARENTERAL	VENTILAÇÃO MECÂNICA	DROGA VASOATIVA	PERFUSÃO PERIFÉRICA ALTERADA	CATETER CENTRAL
1	HOSPITAL	N	Mista	N	S	S	S	N
2	HOSPITAL	N	Mista	N	N	N	N	N
3	DOMICILIO	N	Artificial	N	N	N	N	S
4	DOMICILIO	N	Artificial	S	N	S	S	S
5	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	S	S	N
6	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	S	S	S
# 7	HOSPITAL	N	Leite Materno	S	S	N	N	N
8	HOSPITAL	N	Mista	S	S	S	S	N
9	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	S	S	S
10	DOMICILIO	N	Mista	S	S	N	N	N
11	HOSPITAL	S	Artificial	S	N	S	S	S
12	HOSPITAL	S	Mista	S	N	S	S	N
13	DOMICILIO	S	Artificial	S	N	S	S	S
14	HOSPITAL	S	Artificial	S	S	S	S	S
15	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	N	N	S
16	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	S	S	S
17	HOSPITAL	N	Artificial	N	S	N	N	N
18	HOSPITAL	N	Mista	N	S	S	S	S
19	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	N	N	N
20	HOSPITAL	N	Artificial	N	S	S	S	S
21	HOSPITAL	S	Artificial	N	S	S	S	S
22	DOMICILIO	N	Artificial	S	S	S	S	S
23	DOMICILIO	N	Artificial	N	N	N	N	N
24	DOMICILIO	N	Artificial	N	N	N	N	N
25	HOSPITAL	N	Mista	N	N	N	N	N
26	DOMICILIO	N	Mista	N	N	N	N	N
27	HOSPITAL	N	Artificial	S	S	N	N	S
28	DOMICILIO	N	Artificial	N	N	N	N	N

S= Presente, N= Ausente.

Anexo D

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais durante a sepse

Caso	Peso	Dia Vida	T°C	FC	FR	VM	Leuc	Imat	INR	PCR	Hemocultura	Microorganismos Associados em Outros Sítios	Infecção Associada
1 A	3335	37	38,5	196	64	S	27470	0,15	0,14	261,1			
1 B	3640	52	37,8	168	56	S	22340	0,10	0,09	74,9	<i>Staphylococcus Haemolítico</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	OSTEOMIELITE PIOARTRITE DE QUADRIL
1C	3520	66	36,4	160	56	N	16340	0	0	33,3	NEGATIVA		
2	2600	10	37,8	186	68	N	11600	0	0,014	14,6	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		MENINGITE
3	6090	39	35,5	173	84	N	32100	0,30	0,26	196,2	<i>Staphylococcus aureus</i>		MENINGITE
4 A	1905	66	38,5	185	70	S	25800	0,17	0,16	45,9	<i>Cândida albicans</i>		MENINGITE
4 B	1935	78	37,1	166	48	N	2520	0,018	0,017	7,4	<i>Staphylococcus haemolítico</i>		
5 A	3180	5	37,8	184	88	S	5950	0	0	13,2			
5B	3090	14	37,0	192	66	S	12960	0	0	< 3,2	NEGATIVA		BCP
6	4030	28	38,5	180	90	S	22350	0,27	0,26	53,7	NEGATIVA		BCP
7	2855	46	38,2	186	64	S	4270	0,61	0,37	5,4	NEGATIVA		BCP
8 A	2235	21	38,5	160	48	S	13700	0	0	14,6			MENINGITE
8B	2505	31	37,7	169	60	S	8400	0	0	6,5	NEGATIVA	<i>Enterococcus faecalis</i>	ITU

A, B, C = avaliações em dias diferentes do mesmo paciente; T°C = temperatura corpórea; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; VM = ventilação mecânica; LEUC= número de leucócitos totais, IMAT = número de leucócitos imaturos; INR = índice neutrofilico; PCR = proteína C reativa; BCP = broncopneumonia; ITU= Infecção trato urinário; Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo D

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais durante a sepse (continuação)

Caso	Peso	Dia Vida	T°C	FC	FR	VM	Leuc	Imat	INR	PCR	Hemocultura	Microorganismos Associados em Outros Sítios	Infecção Associada
9 A	3160	7	35,8	160	68	S	20900	0,015	0,015	23,3	NEGATIVA		BCP
9 B	3270	19	37,0	176	75	S	12470	0	0	4,3			
10 A	3500	35	38,5	168	52	S	29700	0,15	0,13	194	<i>Cândida tropicalis</i>	<i>Cândida albicans</i>	MENINGITE ITU
11	1740	46	38,0	170	66	S	9400	1,5	0,60	260,2	<i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosas</i>		
12 A	3040	8	35,7	140	84	N	25090	0,2	0,12	57,7			
12 B	2825	10	37,9	164	84	N	17300	0	0	111,6	<i>Cândida albicans</i>	<i>Cândida albicans</i>	BCP ITU
12 C	3070	17	36,8	160	60	N	19700	0	0	31,1			
13 A	2010	42	35,4	203	80	S	17210	0,15	0,13	167,9			
13 B	1855	68	36,0	160	88	S	3100	0	0	108,8			
13C	1970	74	37,4	142	70	N	6110	0,13	0,11	48,2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		BCP
13D	2040	81	37,0	161	71	N	6800	0	0	114,1	<i>Cândida albicans</i>		
13E	2070	86	37,2	160	68	N	10310	0	0	< 3,2			

A, B, C = avaliações em dias diferentes do mesmo paciente; T°C = temperatura corpórea; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; VM = ventilação mecânica; LEUC= número de leucócitos totais, IMAT = número de leucócitos imaturos; INR = índice neutrofilico; PCR = proteína C reativa; BCP = broncopneumonia; ITU= Infecção trato urinário; Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo D

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais durante a sepse (continuação)

Caso	Peso	Dia Vida	T°C	FC	FR	VM	Leuc	Imat	INR	PCR	Hemocultura	Microorganismos Associados em Outros Sítios	Infecção Associada
14 A	3850	28	38,5	182	44	S	12100	0,40	0,28	211,2	<i>Cândida albicans</i>	Cateter	MENINGITE
											<i>Staphylococcus epidermidis</i>		ENTEROCOLITE
											<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>
14B	3485	39	36,7	144	60	S	23950	0	0	159,9			
14C	3460	49	38,5	146	66	S	42490	0,06	0,05	156,3			
14D	3135	59	36,3	150	52	S	2690	0	0	30,8			
14E	4125	91	37,1	142	48	N	42490	0,06	0,05	121,7			
15 A	3400	22	38,0	200	80	S	8700	0	0	148			
15 B	3350	32	36,7	153	64	S	5700	0	0	21,6	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	BCP
												<i>Escherichia coli</i>	ITU
16 A	4048	20	35,8	171	44	S	14000	0,04	0,03	55,50	<i>Corynebacterium sp</i>		BCP
16 B	4100	49	36,0	150	42	N	9100	0,2	0,16	80,30	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	MENINGITE
											<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>		

A, B, C = avaliações em dias diferentes do mesmo paciente; T°C = temperatura corpórea; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; VM = ventilação mecânica; LEUC= número de leucócitos totais, IMAT = número de leucócitos imaturos; INR = índice neutrofilico; PCR = proteína C reativa; BCP = broncopneumonia; ITU= Infecção trato urinário; Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo D

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais durante a sepse (continuação)

Caso	Peso	Dia Vida	T°C	FC	FR	VM	Leuc	Imat	INR	PCR	Hemocultura	Microorganismos Associados em Outros Sítios	Infecção Associada
17	3540	5	35,5	158	48	S	26400	0,09	0,08	57,1	Serratia marcescens		SEPSE
18	3930	7	37,3	160	58	S	2700	0	0	118	NEGATIVA		MENINGITE
19	3900	5	38,0	166	88	S	16200	0	0	22,9	NEGATIVA		BCP
20	3665	10	35,8	160	43	S	21700	0	0	2,80	NEGATIVA		MENINGITE
21 A	3125	13	39,4	163	74	S	17200	0	0	9,3			BCP
21 B	3235	22	37,1	168	68	S	12970	0	0	10,5	NEGATIVA		Derrame pleural
22	4380	33	35,3	184	64	S	11400	0,016	0,015	5,7	NEGATIVA		CHOQUE SÉPTICO MIOCARDITE VIRAL
23	4657	31	35,7	164	70	N	12100	0	0	10	NEGATIVA	Klebsiella pneumoniae	MENINGITE ITU

A, B, C = avaliações em dias diferentes do mesmo paciente; T°C = temperatura corpórea; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; VM = ventilação mecânica; LEUC= número de leucócitos totais, IMAT = número de leucócitos imaturos; INR = índice neutrofilico; PCR = proteína C reativa; BCP = broncopneumonia; ITU= Infecção trato urinário; Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo D

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais durante a sepse (continuação)

Caso	Peso	Dia Vida	T°C	FC	FR	VM	Leuc	Imat	INR	PCR	Hemocultura	Microorganismos Associados em Outros Sítios	Infecção Associada
24	6500	43	39	190	80	N	12850	0,14	0,12	25,7	NEGATIVA	Cateter por Staphylococcus epidermidis	
25	3770	19	38,5	160	68	N	5440	0,15	0,15	38,4	NEGATIVA	Virus Sincicial Respiratório	BCP
26	2970	31	39,3	140	60	N	22500	0,46	0,32	17,6	NEGATIVA		BCP INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA
27	3400	9	38,6	162	64	S	15490	0	0	12,6	NEGATIVA		CELULITE ONFALITE
28	3565	7	38,5	160	56	N	8910	0,23	0,18	6,6	NEGATIVA		CELULITE

A, B, C = avaliações em dias diferentes do mesmo paciente; T°C = temperatura corpórea; FC = frequência cardíaca; FR = frequência respiratória; VM = ventilação mecânica; LEUC= número de leucócitos totais, IMAT = número de leucócitos imaturos; INR = índice neutrofílico; PCR = proteína C reativa; BCP = broncopneumonia; ITU= Infecção trato urinário; Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo D

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais durante a convalescença

Caso	Peso	Dia Vida	T°C	FC	FR	VM	Leuc	Imat	INR	PCR	Hmc
1	3875	82	36,5	148	40	N	9620	0	0	< 3,2	NEGATIVA
2	2875	18	36,8	140	40	N	9250	0	0	< 3,2	NEGATIVA
3	7410	47	36,5	160	38	N	13200	0	0	< 3,2	NEGATIVA
4	2015	81	36,7	130	40	N	7100	0,019	0,018	< 3,2	NEGATIVA
5	3165	16	36,5	136	40	N	9640	0,020	0,019	< 3,2	NEGATIVA
6	4200	36	36,5	146	36	N	15500	0,04	0,04	< 3,2	NEGATIVA
7	2720	54	36,9	160	32	N	8300	0	0	< 3,2	NEGATIVA
8	2700	35	36,8	168	38	N	7600	0	0	< 3,2	NEGATIVA
9	3700	28	37	166	34	N	7600	0	0	< 3,2	NEGATIVA
10	3735	49	36,5	130	34	N	13000	0	0	31,9	NEGATIVA
11	2010	54	36	150	32	N	10300	0	0	14,6	NEGATIVA
12	3100	22	36,5	140	34	N	12940	0	0	< 3,2	NEGATIVA
13	2150	96	36,5	136	33	N	12220	0	0	< 3,2	NEGATIVA
14							Excluído do estudo nesta fase				
15	3400	42	36	160	40	N	11800	0	0	0,5	NEGATIVA
16							"Exclui do estudo nesta fase				
17	3620	11	36,5	130	34	N	13500	0	0	5,2	NEGATIVA
18	4260	14	36	140	34	N	11700	0	0	5,13	NEGATIVA
19	3630	11	36	148	32	N	10680	0	0	< 3,0	NEGATIVA
20	3634	17	36	130	32	N	11400	0	0	0,22	NEGATIVA
21	3900	30	36	150	32	N	8900	0,018	0	< 3,2	NEGATIVA
22	4465	41	36	140	32	N	9900	0,014	0	< 3,2	NEGATIVA
23	4040	39	36	140	34	N	10610	0	0	< 3,2	NEGATIVA
24							Exclui do estudo nesta fase				
25							Exclui do estudo nesta fase				
26							Exclui do estudo nesta fase				
27	3830	13	36,3	140	34	N	12970	0	0	< 3,2	NEGATIVA
28							Exclui do estudo nesta fase				

T°C = temperatura corpórea, FC = frequência cardíaca, FR = frequência respiratória, VM = ventilação mecânica, LEUC = número de leucócitos totais, IMAT = número de leucócitos imaturos, INR = índice neutrofílico, PCR = proteína C reativa, Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo D

Tabela 3 - Hormônios tireoidianos dos recém-nascidos do grupo A

CASO	ATÉ O OITAVO DIA DE INFECÇÃO							FASE DE CONVALESCENÇA						
	D Inf	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D Inf	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG
2	2	212	7,9	73,5	3,7	3,7	MISTA	8	222	9,4	60,6	1,8	4,63	NL
3	4	92	9,2	65,2	1,4	20,1	T3B	8	190	9,3	34,3	1,1	1,61	NL
6	1	75	8,0	111,1	1,3	0,2	T4 e T3B	8	168	14,2	77,2	1,5	1,47	NL
7	1	64	5,9	48,7	1,1	0,27	T3B	8	162	9,9	83,3	1,4	1,25	NL
11	4	58	6,0	524,9	2,4	0,43	T3B	8	49	10,7	504,9	1,5	0,28	T3B
17	1	197	12,3	53,4	1,35	2,17	NL	6	230	16,4	55,8	1,43	4,58	NL
18	1	124	14,4	102,2	2,80	---	NL	7	113	11,8	---	2,93	11,3	NL
19	3	90	9,1	72,8	1,4	2,56	NL	6	211	12,7	68,9	1,8	2,62	NL
20	4	197	14	58,8	1,35	3,65	NL	7	244	12,9	35,1	1,17	4,80	NL
22	3	142	13,3	107	1,5	1,14	NL	3	196	12,4	56,9	1,84	1,02	NL
23	2	135	9,03	55,8	1,27	3,18	NL	8	162	10,3	56,9	1,67	3,56	NL
24	1	95	9,5	25,7	1,9	---	T3B	#						
25	1	184	11,3	90,5	1,12	9,22	NL	&						
26	1	161	13,7	55,5	1,64	1,46	NL	*						
27	4	177	15,2	100,5	2,8	3,96	NL	4	153	14,1	107	2,0	1,99	NL
28	1	98	11,3	75,3	2,7	1,81	T3B	*						

= Excluídos fase convalescença devido cirurgia; * = Material não encontrado no laboratório; & = Transferência para outro hospital; DIAG = diagnóstico; D Inf = dia da infecção na data da coleta; Valor alterado segundo critérios adotados.

ANEXO D

Tabela 4 - Hormônios tireoidianos dos recém-nascidos do grupo B

CASO	SEPSE														FASE DE CONVALESCENÇA						
	ATÉ O OITAVO DIA DE INFECÇÃO							APÓS O OITAVO DIA DE INFECÇÃO													
	D Inf	T3 (ng/dl)	T4 (µG/DL)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D INF	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D INF	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG
1	3	78	7,6	---	1,6	1,96	T3B	18	68	10,9	---	---	2,36	T3B	45	119	12,1	43,0	2,3	4,3	NL
4	3	107	6,6	----	1,2	2,56	NL	12	80	6,4	123,5	1,3	2,0	T3B	15	223	10,9	101,4	1,2	2,67	NL
5	3	54	5,5	----	1,7	7,68	MISTA	9	56	3,3	----	1,4	6,99	T4 e T3B	11	132	10,5	----	2,05	3,83	NL
8	4	107	9,41	63,1	1,54	3,77	NL	10	78,4	13	96,6	1,55	2,51	T3B	14	163	12,2	84,3	1,63	1,64	NL
9	4	132	8,91	176,1	1,33	1,15	NL	12	477	15,7	124,5	1,81	7,06	MISTA	21	274	18,5	86,8	2,07	4,95	T4A
10	1	20	7,91	191	1,42	0,56	T3B	10	20	17,1	74,1	1,93	6,66	T3B	14	253	13,5	83,1	1,77	1,07	NL

= Excluídos fase convalescença devido cirurgia; * = Material não encontrado no laboratório ;
 & = Transferência para outro hospital; DIAG = diagnóstico;
 D Inf = dia da infecção na data da coleta; Valor alterado segundo critérios adotados.

ANEXO D

Tabela 4 - Hormônios tireoidianos dos recém-nascidos do grupo B (continuação)

CASO	SEPSE														FASE DE CONVALESCENÇA							
	ATÉ O OITAVO DIA DE INFECÇÃO							APÓS O OITAVO DIA DE INFECÇÃO														
	D Inf	T3 (ng/dl)	T4 (µG/DL)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D INF	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D INF	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	
12	4	48,9	10,8	60,2	2,44	5,26	T3B	8	98,2	8,96	68,7	1,38	2,73	T3B	14	187	15,8	98,3	1,86	2,09	NL	
								11	207	19,5	114,8	2,21	4,15	T4A								
								27	26	5,5	---	1,0	0,53	T4 e T3B								
								33	30	3,8	86,6	0,4	0,19	T4 e T3B								
13	1	49	5,0	118	1,5	1,49	T4 e T3B	40	79	5,8	80,7	0,8	3,62	T4 e T3B	54	153	11	67,8	1,70	3,40	NL	
								45	61,7	9,03	82,1	1,23	4,76	T3B								
								13	47	6,05	---	1,0	6,08	T3B								
								23	86	6,8	61,8	2,3	4,36	T3B								
14	2	44	2,77	---	1,07	---	T4 e T3B	33	93	8,8	44,2	1,1	0,71	T3B	#							
								65	166	16,5	65,5	1,5	2,34	T4A								

= Excluídos fase convalescência devido cirurgia ; * = Material não encontrado no laboratório ;
 & = Transferência para outro hospital; DIAG = diagnóstico;
 D Inf = dia da infecção na data da coleta; Valor alterado segundo critérios adotados.

ANEXO D

Tabela 4 - Hormônios tireoidianos dos recém-nascidos do grupo b (continuação)

CASO	SEPSE														FASE DE CONVALESCENÇA						
	ATÉ O OITAVO DIA DE INFECÇÃO							APÓS O OITAVO DIA DE INFECÇÃO													
	D Inf	T3 (ng/dl)	T4 (µG/DL)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D INF	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG	D INF	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 REVERSO (ng/dl)	T4 LIVRE (ng/dl)	TSH (µU/dl)	DIAG
15	4	126	16	132,2	1,46	2,82	NL	14	172	14,9	85,1	1,56	6,67	NL	20	96,2	13,9	90,8	1,74	1,87	T3B
16	4	236	14	105,6	1,82	8,94	NL	33	115	13,8	166,8	2,14	2,28	NL	#						
21	1	119	12,1	----	2,33	4,3	NL	8	39	5,41	----	1,68	0,4	T4 e T3B	17	135	11,7	----	----	4,4	NL

= Excluídos fase convalescência devido cirurgia ; * = Material não encontrado no laboratório ;
 & = Transferência para outro hospital; DIAG = diagnóstico;
 D Inf = dia da infecção na data da coleta; Valor alterado segundo critérios adotados.

Anexo E

Tabela 1 - Drogas que interferem na DNT usadas durante a sepse na população estudada

CASO	DNT	CORTICOIDE	DOPAMINA	FUROSEMIDA
1	T3B	S	S	S
2	MISTA	N	N	N
3	T3B	N	N	N
4	T3B	S	S	S
5	T4 e T3B	N	S	N
6	T4 e T3B	S	S	S
7	T3B	S	N	S
8	T3B	N	S	S
9	MISTA	S	S	S
10	T3B	N	N	N
11	T3B	S	S	S
12	T3B	N	S	N
13	T4 e T3B	N	S	S
14	T4 e T3B	S	S	S
15	NORMAL	S	N	N
16	NORMAL	N	S	S
17	NORMAL	S	N	N
18	NORMAL	N	S	S
19	NORMAL	N	N	N
20	NORMAL	S	S	N
21	T4 e T3B	S	S	S
22	NORMAL	S	S	S
23	NORMAL	N	N	N
24	T3B	N	N	N
25	NORMAL	N	N	N
26	NORMAL	S	N	N
27	NORMAL	N	N	N
28	T3B	N	N	N

S = sim, a droga foi utilizada, N = não, a droga não foi utilizada.

10. REFERÊNCIAS

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-8

Barra GB, Velasco LFR, Pessanha RP, Campos AM, Moura FN, Dias SMG, Polikarpov I, Ribeiro RCJ, Simeoni LA, Neves FAR. Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoideano. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:1-26

Bendel CM. Candidiasis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant.* 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006. p.1107-28

Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end – organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112:634-40

Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:390-8

Bianco AC, Kimura ET, Neves FAR. Fisiologia da glândula Tireóide. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP, Kochi C. *Endocrinologia para o pediatra.* 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p.95-16.

Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:531-5

Bone RC. The pathogenesis of Sepsis. *Ann intern Med.* 1991;115:457-69

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55

Borst GC, Eil C, Burman, KD. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med*. 1983;98:366-7

Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(Suppl 3):6-8

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994; 331:1072-78

Cavalieri RR, Rapoport B. Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Ann Rev Med*. 1977;28:57-65

Ceccon, MEJ. *Marcadores imunológicos* (imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, complemento total, proteínas reguladoras do complemento, proteína C reativa) em recém nascidos com fatores de risco para infecção precoce. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1995

Ceccon MEJ, Feferbaum R, Giolo CR, Vieira RA, Diniz EMA, Krebs VJ, Araújo MCK, Galvani ALS, Vaz FAC. Sepsis neonatal – análise comparativa entre duas décadas (1977-1987 e 1988-1998) em relação á incidência dos agentes etiológicos e da morbimortalidade. *Pediatrics (São Paulo)*. 1999;21:287-97

Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:17-21

Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3, 3', 5' – triiodothyronine (reverse T3) and 3, 3',5 – triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41:911-20

Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge W M, Nicoloff, JT. Uncla Conference . Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med*. 1983;98:946-57

Chopra IJ, Sakane S, Teco GNC. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor - α in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:1113-6

Chopra IJ. Clinical review 86. Euthyroid sick syndrome: Is it a Misnomer? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:329-34

Colombo AI. Nucci M. Salomão R. Branchini MLM. Richtmann R. Derossi A. Wey SB. High rate of non – albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34:281-6

Center for Disease Control. Growth shorts seventh conference on health survey research methods, Williamsburg , Virginia 1999; 247

Cuesta RA, Lindall A, Engel RR. Low thyroid hormones and respiratory- distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med*. 1976;295:297-02

De Zegher F, Vanhole C, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis, J.D. Properties of thyroid-stimulating hormone and cortisol secretion by the human newborn on the day of birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:576-81

Dembinski 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. *Biol Neonate.* 2001;80:210-4

Den Brinker M, Dumas B, Visser TJ, Hop WCJ, Hazelzet JA, Festen DAM, Hokken-Koelega ACS, Joosten KFM. Thyroid function and outcome in children who survived meningococcal septic shock. *Intensive Care Med.* 2005a;31:970-6

Den Brinker M, Joosten KFM, Visser TJ, Hop WCJ, Rijke YB, Hazelzet JA, Boonstra VH, Hokken-Koelega ACS. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b;90:5613-20

Dollner H., Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing c-reactive protein, interleukin -6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epid* 2001;54:1251-7

Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Thyroid function in neonatal hypothyroidism.1983. *J Pediatr.* 1976;89:541-4

Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F. C- reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics.* 1997;99:216-21

Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(Suppl 3):138-45.

Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med.* 1981;304:702-11

Fisher DA. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodotyronine (T3) states in prematures and sick neonates. *Pediatr Clin North Am.* 1990;37:1297-312

Franklin R, O'Grady C. Neonatal thyroid function: effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr.* 1985;107:599-602

Franklin R, O'Grady C, Carpenter L. Neonatal thyroid function: comparison between breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr.* 1985;106:124-6

Fuji T, Sato K, Ozawa M, Kasono K, Imamura H, Kanaji Y, Tsushima T. Effect of interleukin-1 (IL1) on thyroid hormone metabolism in mice: stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity (type I) in the liver. *Endocrinology.* 1989;24:167-74

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.

Graf H, Carvalho GA. Fatores interferentes na interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:51-64

Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:151-64

- Gross I, Dynia DW, Wilson CM, Ingleson LD, Gewolb IH, Rooney SA. Glucocorticoid-Thyroid hormone interactions in fetal rat lung. *Pediatric Research*. 1984;18:191-6
- Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjian P, Hurtaud-Roux MF, Aujard Y, Porquet D. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem*. 2002;39:130-5.
- Hahn HB, Spiekerman MA, Otto WR, Hossalla DE. Thyroid function tests in neonates fed Human Milk. *Am J Dis Child*. 1983;137:220-2
- Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric Crit Care Med* 2005;6:45-49.
- Hardy L, Crowther L, Goldenbaum P, Beaty S. Evaluation of pediatric medium for the bactec fluorescent blood culture system. Abstract 669. Sixth European Congress of Clinical *Microbiology and infectious Diseases*. 1993;28:1-3
- Hashimoto H, Igarashi N, Yachie A, Miyawaki T, Sato T. The relationship between serum levels of interleukin-6 and thyroid hormone in children with acute respiratory infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1994;78:288-91
- Hults JM, Goudoever J B, Visser TJ, Tibboel D, Joosten FM. Hormone levels in children during the first week of ICU-admission : is there an effect of adequate feeding?. *Clinical Nutrition* 2006;25:154-62.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:735-47

Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*1980;51:387-93

Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest.* 1992; 101:1656-62

Knobel M, Medeiros Neto GA. Embriologia da glândula tireóide. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente.* 2a ed. São Paulo, Sarvier 2002a.p.253-4

Knobel M, Medeiros Neto G.A. Fisiologia da glândula tireóide no período fetal na infância e na adolescência. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente.*2a.ed. São Paulo, Sarvier. 2002b.p.255-9

Kok JH, Briet JM, Van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin perinatol.* 2001,25:417-25.

Koldovsky O, Thornburg W. Hormones in Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6:172-96

Krebs VLJ, Ceccon MEJR, Feferbaum R. Sepsis no período neonatal. In : arcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica . Tomo I Pediatria Geral e Neonatal.* São Paulo, 9a ed. Sarvier. 2002.p.560-63.

Lacour AN; Gervaix A, Zamora SA; Vadas L, Lombard PR, Dayer JM. Suter S. Procalcitonin, IL6, IL8, IL1 receptor antagonist and c reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001;160:95-100

Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:(suppl.3)126-34

Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl.3)25-9

Langley JM, Bradley JS. Defining pneumonia in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl.3):9-13

Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002;31:159-72

Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR. Kronenberg HN, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Text book endocrinology*. 10 ed. Philadelphia. Saunders. 2003.p.331-73

Lee NG, Chen SH, Tang RB, Hwang BT. Neonatal bacteremia in a neonatal intensive care Unit: analysis of causative organism and antimicrobial susceptibility. *J Clin Med Assoc*. 2004;67:15-20.

-
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vicent JL, Ramsay G. 2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8
- Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, Barlow JW, Stockigt JR. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:682-8
- Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001;107:61-6.
- Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergström S. Is C –reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonatos among those at risk. *Indian Pediatr.* 2004;41:895-0
- Medeiros Neto GA. Embriologia da glândula tireóide. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente.* 1a.ed. São Paulo, Sarvier, 1989. p.213-5
- Mendoza- Morfín F, Vaca- Arellano MR, Toledo- Villalpando AD, Olvera-Hidalgo C, Mondragón-Rosales L, Junco-Lorenzana E. Cuantificación de hormonas tiroideas y tirotrópina en niños críticamente enfermos con septicemia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1991;48:230-4
- Moura EG, Moura CCP. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:40-52.

Moura Neto V, Trentin A, Lima F, Gomes F, Gonçalves N, Chamas LV, Lins C, Garcia-Abreu J, Rosenthal D, Chagas C. Effects of the thyroid hormone (T3) on astrocytes. *Rev. Bras. Biol* 1996; 56:123-34

Munro SL, Lim CF, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ, Stockigt JR. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:1141-7

Murray PR, Hollick GE, Jerris RC, Wilson MI. Multicenter comparison of bactec 9050 and bactec 9240 blood culture systems. *Journal of Clinical Microbiol.* 1998;36:1601-3

Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, Yang JP, Okamoto T, Seo H. A potential role of activated NF- κ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J. Clin Invest.* 2000;106:393-402

Nunes MT. Hormônios tiroideanos: Mecanismo de ação e importância biológica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:639-43

Ogra PL, Rassin DK, Garofalo RP. Human Milk. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant.* 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006. p.216-7

Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(Suppl 3):14-8

Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant.* 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006.p.247-95

Papanicolaou DA. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. *Endocrine & Metabolic Disorders*. 2000;1:43-48

Pedroso, CPA. Aspectos clínicos e terapêuticos da candidíase sistêmica em UTI neonatal: estudo de 60 casos. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005

Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Van Toor H, Visser TJ, Den Berghe GV. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3202-11

Peeters RP, Wouters PJ, Toor HV, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-Triiodothyronine (rT3) and 3,5,3' -triiodothyronine/rT3 are Prognostic Markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J. Clinical Endocrinol metab*. 2005;90:4559-4567

Pereira DN, Procianny RS. Efeitos da asfixia perinatal sobre os hormônios tireoidianos. *J. Pediatr (RJ)*. 2001;77:175-78

Pierce JG. Eil Lily lecture : The subunits of pituitary thyrotropin – their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971;89:1331-44

Randolph AG. The purpose of the 1 st international sepsis forum on sepsis in infants and children. *Pediatr Crit Care med*. 2005;6(suppl 3):1-2

Randolph AG, Brun-Buisson C, Goldmann D. Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. *Pediatr Crit Care med*. 2005;6(suppl 3):19-24

Redding RA, Douglas WHJ. Thyroid hormone influence upon lung surfactant metabolism. *Science*. 1972;175:994-6

Refetoff S, Dumont J, Vassart G. Thyroid disorders In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*, Eighth edition, USA, Medical Publishing Division. 2001;158:4029-75

Reichlin S, Bollinger J, Nejad I, Sullivan P. Tissue thyroid hormone concentration of rat and man determined by radioimmunoassay : biologic significance. *Mt Sinai F Med* 1973;40:502-510

Reisner BS, Woods GL. Times to detection of bacteria and yeasts in bactec 9240 blood culture bottles. *J clin microbio*. 1999;37:2024-6

Rugolo LMSS Infecções Adquiridas . Sepsis Neonatal. In Rugolo. Manual de Neonatologia. São Paulo, Revinter, 2000.p.221-6

Sáez-Lorens X, Mc racken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *Pediatrics*. 1993;123:497-08

See LLC. Bloodstream infection in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl 3):42-4

Silva O, Ohisson A, Kenyon C, Accuracy of leukocyte indices and C- reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review (structured abstract). *Pediatr Infect Dis*. 1995;14:362-6

Squire EN, Reich HM, Merenstein GB, Favara BE, Todd JK. Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection. *Pediatric Infectious disease*. 1982;1:85-90

Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clinical Chemistry*. 1996;42:188-92

Stoll BJ. Neonatal infections: a global perspective. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant*. 6a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006. p.27-32

Tarnow-Mordi WO. What is the role of neonatal organ dysfunction and illness severity scores in therapeutic studies in sepsis? *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl 3):135-7

Trotta EA. Síndrome do doente eutireóideo em crianças com sepse ou síndrome séptica. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul;1991

Tsau YK, Teng RJ, Chen CH. Correlation between urinary epidermal growth factor excretion and serum thyroid hormone in premature and term neonates. *Nephron* 1998;78:168-71

Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z, Murray F, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Thyroid function in the premature infant: a longitudinal assessment. *J Pediatr* 1978; 92:968-73

Upperman JS, Sheridan RL, Marshall J. Pediatric surgical site and soft tissue infections. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl 3):36- 41

Uzel N, Neyzi O. Thyroid function in critically ill infants with infections. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5 (5):516-9

Van Den Berghe G, De Zegher, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Critic Care Med*. 1994;22:1747-53

Van Den Hove MF, Beckers C, Devlieger H, De Zegher F, De Nayer P. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. *Biochimie* 1999;81:563-70

Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, Vijlder JJM. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res*. 1997;42:604-9

Van Wassenaer AG, Stulp MR, Valianpour F, Tamminga P, Stalpers CR, Randamie JSE, Beusekom CV, Vijlder JM. The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid hormone levels in the very preterm infant. *Clinical Endocrinology* 2002;56:621-627

Varma SK, Collins M, Haller WS, Varma K. Thyroxine, tri-iodothyronine, and reverse tri-iodothyronine concentrations in human milk. *J Pediatrics*. 1978;93:803-6

Vaz FAC, Ceccon MEJ, Diniz EMA, Valderato F. Indicadores imunológicos (gM e proteína C – reativa) nas infecções neonatais. *Rev Ass Med Brasil*. 1998;44:185-95

Vicent JL. Septic Shock. In: Fink MP, Abraham E, Vicent JL, Kochanek PM. *Textbook of critical care*. USA, Elsevier Saunders. 2005. p.1259

Ward LS, Maciel RMB. Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognostica de doentes graves. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1997;43:114-8

Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(suppl 3):3-5

Wilson DM, Hopper AO, McDougall IR, Bayer MF, Hintz RL, Stevenson DK, Rosenfeld RG. Serum free thyroxine values in term, premature, and sick infants. *J. Pediatr* 1982;101:113-117

Yildizdas D, Önenli- Mungan N, Yapicioglu H, Topaloglu A K, Sterdemir Y, Yüksel B. Thyroid hormone levels and their relationship to survival in children with bacterial sepsis and septic shock. *J Pediatric Endocr & Metabolism.* 2004;17:1435-42