



ARTIGO ORIGINAL

Variação sazonal nos níveis de TSH em testes de rastreamento para hipotireoidismo congênito

Congenital hypothyroidism screening: seasonal variations of TSH levels

Conceição M.R. Veiga¹, Cláudia B.A. Monteiro¹, Armando A. Fonseca²,
Santiago Carvajal³, Marília M. Guimarães⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar se haveria diferenças dos níveis de TSH de recém-nascidos em relação às variações de temperatura.

Método: Foi feito um estudo retrospectivo através do levantamento das dosagens de TSH, consideradas normais, colhidas no programa de rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito, na cidade do Rio de Janeiro, em épocas com extremos de temperatura (verão e inverno), a fim de verificar possível influência sazonal neste exame. As amostras foram colhidas em papel de filtro nos diversos postos de saúde da cidade, e o hormônio foi dosado por método imunofluorimétrico no laboratório da APAE/RJ, sendo consideradas para estudo as amostras cujos níveis de TSH encontravam-se abaixo de 20µU/ml. Os fatores idade, peso ao nascer e prematuridade também foram considerados.

Resultados: Um total de 388 dosagens foram analisadas, sendo 159 colhidas no verão e 229 no inverno. A idade das crianças variou entre 48 horas e 120 dias de vida. A época de coleta do exame foi significativa na dosagem do TSH, e os níveis médios de TSH colhidos no verão foram significativamente maiores do que aqueles colhidos no inverno ($p=0,0001$), quando analisados pelo teste t, mesmo quando considerada a faixa etária. Foi observado que havia diferenças nos níveis de TSH entre as faixas etárias, pelo teste F ($p=0,0234$). Os níveis de TSH de neonatos da faixa etária de 2 a 7 dias diferiram significativamente daqueles de faixa etária maior. Os fatores peso ao nascer e prematuridade não mostraram interferência na dosagem do TSH.

Conclusão: Os níveis de TSH em recém-nascidos e lactentes são mais elevados no verão em relação ao inverno.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(5):383-388: TSH, teste rastreamento, variação sazonal.

Abstract

Objective: To evaluate the seasonal differences in newborn TSH levels.

Method: A retrospective study was performed using normal blood TSH measurements collected in a neonatal screening program for congenital hypothyroidism, during the extremes of temperature (summer/winter) in order to verify the seasonal influence on that exam. Blood samples were collected from baby feet on filter paper in health care public institutions in Rio de Janeiro city and TSH were analyzed by immunofluorimetric method. For this study we considered samples with TSH levels less than 20µU/ml. The factors age, birth weight and prematurity were all observed.

Results: We evaluated 388 measurements: 159 in the summer and 229 in the winter. Newborn and infants aged from 2 days to 3 months were included. The time of collection of the exam was significant in the measurement of TSH and the mean levels of TSH collected in the summer were somewhat higher than those collected in the winter ($p=0,0001$), when analyzed by the t-test, even so when the age was taken into account. Using F-test ($p=0,0234$) we observed differences between TSH levels in age groups. TSH levels in the newborn with 2 to 7 days of age differ significantly from those of higher age. Birth weight and prematurity do not show interference with the TSH measurement.

Conclusions: Newborn and infant TSH levels were significantly higher in the summer than in the winter.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(5):383-388: TSH, screening test, seasonal variation.

1. Mestre em Endocrinologia.
2. Diretor Médico do Centro Diagnóstico de Pesquisa Raymundo de Britto da APAE/RJ.
3. PHD Estatística - Prof. Adjunto da Univ. Federal do Rio de Janeiro.
4. Doutor em Medicina - área Endocrinologia - Prof. Adjunto da Univ. Federal do Rio de Janeiro.

Instituições: HUCFF da Universidade Federal do Rio de Janeiro/ Centro Diagnóstico de Pesquisa Raymundo de Britto da Associação de Pais e Amigos de Excepcionais-RJ.

Introdução

A instituição do programa de rastreamento neonatal em massa para detecção precoce do hipotireoidismo congênito tem permitido o estudo e o melhor conhecimento da função tireoidiana, a partir desse período.

Um dos problemas enfrentados pelos profissionais que interpretam esses exames de rastreamento são os valores

laboratoriais a serem considerados normais^{1,2}. Isso se deve a diversos fatores que interferem nos resultados e que não podem deixar de ser considerados: alterações fisiológicas durante os primeiros dias de vida pós-natal, técnicas utilizadas, a época da coleta e condições adversas presentes³⁻⁸.

Sabe-se que o resfriamento a que é submetido o recém-nascido no ambiente extra-uterino, logo após o parto, leva a um aumento no TSH (Hormônio estimulador da tireóide) sérico com pico aos 30 minutos, diminuindo rapidamente em 3 a 4 horas e gradualmente até 48 horas⁹.

Sabe-se também que a função tireoidiana sofre influências as mais diversas, entre elas, a de fatores ambientais (stress, frio, altitude)¹⁰⁻¹². A diminuição da temperatura corporal ou ambiental estimula a secreção de TRH (Hormônio liberador do TSH) no hipotálamo, via receptores térmicos cutâneos e dos núcleos pré-ópticos hipotalâmicos, aumentando a secreção tônica de TSH¹³. Alguns estudos têm sugerido a existência de variação sazonal na função tireoidiana humana¹⁴⁻¹⁷.

Em animais de laboratório, a exposição aguda ao frio aumenta rapidamente o TSH sérico, levando a um aumento na atividade tireoidiana, a fim de aumentar a produção de calor, uma forma de adaptação ao frio¹⁸. Estudos nesses animais têm sugerido que receptores periféricos de frio estimulam o centro hipotalâmico produtor de TRH (Hormônio liberador do TSH), liberando TSH. Outros reportam que o aumento da atividade tireoidiana ao frio, deve-se ao aumento da utilização periférica de hormônios tireoidianos, resultando em diminuição dos níveis sanguíneos do hormônio, que pelo mecanismo de *feed-back* aumenta a secreção de TSH¹⁴.

A cidade do Rio de Janeiro tem um clima temperado em que as oscilações térmicas não variam a graus extremos, mas são diferentes as temperaturas no verão e no inverno. Sabendo das influências citadas sobre as alterações dos níveis de TSH em razão da temperatura, nos questionamos se haveria variação nos níveis de TSH nas duas estações.

Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar os níveis de TSH de crianças normais, sem hipotireoidismo congênito, nas estações com temperaturas extremas (verão e inverno), observando se variáveis como idade, peso ao nascer e prematuridade interferiram nos níveis deste hormônio.

Material e Métodos

Casuística

A população de estudo foi representada por amostras de sangue de recém-nascidos e lactentes eutireoidianos, com idade a partir de 48 horas até 120 dias de vida, que fizeram o exame de rastreamento para hipotireoidismo congênito no Centro de Diagnóstico e Pesquisa Dr. Raymundo Britto - APAE/RJ.

Metodologia

Coleta de dados

Foram obtidos dados no Instituto Nacional de Meteorologia (6º distrito/RJ), dos dias em que se registraram as temperaturas máximas e mínimas, nas 4 estações meteorológicas do Rio de Janeiro (Bangu, Alto da Boa Vista, Jacarepaguá e Santa Cruz), no ano de 1994.

Foi feito um levantamento das amostras de sangue colhidas na semana em que foram registradas as temperaturas extremas (o dia da temperatura extrema, 3 dias antes e 3 dias depois). Sendo que as amostras colhidas na época da temperatura máxima foram denominadas de grupo I e aquelas colhidas na semana com temperatura mínima, denominadas de grupo II.

As amostras de sangue foram obtidas através da coleta de sangue do calcanhar, em papel de filtro, em crianças com mais de 48 horas de vida. As dosagens de TSH foram feitas pelo método imunofluorimétrico utilizando o *kit* da DELFIA®, sendo considerados como normais os níveis abaixo de 20µU/ml de sangue.

Foram anotados também a idade da criança (em dias) na época do exame, o sexo, o peso (em gramas) ao nascer e a ocorrência de prematuridade.

Para o estudo da idade foram considerados 4 agrupamentos, de acordo com a faixa etária: I - 48h a 7 dias; II - 8 a 30 dias; III - 31 a 60 dias; e IV - 61 a 120 dias.

Tratamento dos dados

Os dados obtidos foram digitados e tratados através do *software System Analysis Statistical (SAS)*, utilizando-se a análise de variância e covariância, a fim de verificar os fatores que interferiam na medição do TSH, sendo adotada a soma de quadrados tipo I, quando os dados não eram uniformes. O modelo consistia de 5 fatores (idade, sexo, prematuridade, tipo de alimentação e estação) e 1 covariável (peso). Foi utilizado o teste F para testar a significância dos fatores.

Depois foram calculados média e desvio-padrão dos níveis de TSH nos grupos I e II, assim como nas faixas etárias I, II, III e IV, sendo comparados através do teste F e dos testes de DUNCAN e LSD (Least Square Difference).

O nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados

Segundo dados do Instituto Nacional de Meteorologia, a temperatura mínima absoluta registrada no ano de 1994 na cidade do Rio de Janeiro foi de 6,7°C, no dia 28 de junho, na estação do Alto da Boa Vista, e a temperatura máxima absoluta foi de 40°C, registrados em Bangu, no dia 16 de fevereiro. As médias de temperatura mínima e máxima naquele ano foram respectivamente de 14,7°C e 37,8°C. As temperaturas registradas nos dias das duas semanas consideradas no estudo podem ser vistas na Tabela 1.

Tabela 1 - Temperaturas registradas nas semanas de estudo

	Dias	13/02	14/02	15/02	16/02	17/02	18/02	19/02
Bangu	Temp	36,9	35,4	39,6	40	40	38,1	37
Alto da B. Vista	Dias	25/06	26/06	27/06	28/06	29/06	30/06	01/07
	Temp	17,4	10	8,2	6,7	9,8	10,4	13,8

Foram analisadas 388 dosagens de TSH, sendo 212 do sexo masculino e 176 do sexo feminino, distribuídos em todas as faixas etárias como pode ser observado na Tabela 2.

O número de dosagens analisadas nas duas estações foram 159 durante o verão (Grupo I) e 229 no inverno (Grupo II).

No grupo I, foram encontrados níveis médios de TSH de $7,24 \pm 0,27 \mu\text{U/ml}$, que variaram entre 0,51 a $17,50 \mu\text{U/ml}$, e, no grupo II, a média foi de $4,61 \pm 0,12 \mu\text{U/ml}$, que variou entre 1,27 a $10,81 \mu\text{U/ml}$, sendo altamente significativa a diferença estatística entre esses valores ($p=0,0001$) - vide Gráfico 1.

Tabela 2 - Distribuição da frequência de lactentes quanto à faixa etária e sexo

Faixa Etária	Masc.	Fem.	Total
I (2 a 7 dias)	24	12	36
II (8 a 30 dias)	120	96	216
III (31 a 60 dias)	52	57	109
IV (61 a 120 dias)	16	11	27
Total	212	176	388

Quando distribuimos as amostras pelas faixas etárias nas duas estações do ano, observamos que, em todas as faixas etárias, os níveis médios de TSH também foram significativamente mais altos no verão em relação ao inverno, como pode ser observado na Tabela 3.

Quando observamos as variáveis isoladamente, independentemente da época de coleta, podemos observar que os níveis médios de TSH foram diferentes na faixa etária I em relação às demais, conforme pode ser visto na Tabela 4. Através do teste F, foi verificado que havia diferença significativa dos níveis médios de TSH entre as faixas etárias ($p=0,0234$). Foram feitos os testes de Duncan e LSD para saber em quais faixas etárias as médias eram diferentes; encontramos diferença significativa de média apenas entre a faixa etária I e as demais. Não sendo significativa as diferenças entre as outras faixas etárias.

Foram consideradas as demais variáveis isoladas como peso ao nascer e prematuridade, independentemente da época de coleta, mas sendo considerada a faixa etária.

Assim, foi observado que o peso médio, ao nascer, dos recém-nascidos estudados foi de 3202 g, sendo o peso mínimo de 1170g, e o máximo de 4900g. Um total de 30 recém-nascidos era de baixo peso (2500g), sendo 4 da faixa etária I, 15 da faixa etária II, 10 da faixa etária III e 1 da faixa etária IV.

Tabela 3 - Distribuição da frequência (n), média (X), desvio padrão (S) e significância (p) dos níveis de TSH nas diferentes idades e estações

Faixa etária	Verão			Inverno			p
	n	$\bar{X}(\mu\text{g/dl})$	S($\mu\text{g/dl}$)	n	$\bar{X}(\mu\text{g/dl})$	S($\mu\text{g/dl}$)	
I	25	7,81	0,86	11	5,17	0,54	0,0188
II	89	6,90	0,35	127	4,79	0,16	0,0001
III	39	7,67	0,44	70	4,26	0,20	0,0001
IV	6	7,22	1,27	21	4,43	0,45	0,0156
Total	159	7,24	0,27	229	4,61	0,12	0,0001

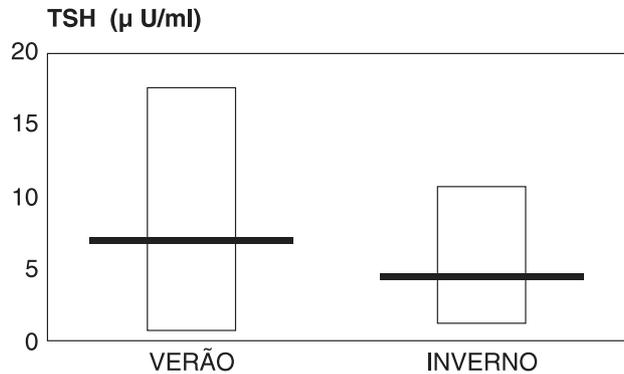


Gráfico 1 - Distribuição dos níveis de TSH máximos, mínimos e médios no verão e no inverno

Outro fator estudado foi a presença de prematuridade, sendo encontrado 18 prematuros, cuja distribuição nas faixas etárias foi: 5 na faixa etária I; 6 na faixa etária II; 5 na faixa etária III; e 2 na faixa etária IV. Os valores do TSH nesse grupo variou de 0,99 a 9,60 µU/ml.

Não observamos diferenças estatisticamente significantes nos níveis de TSH, quando foram consideradas essas variáveis isoladamente, distribuídas por faixa etária independentemente da estação de coleta.

A época de coleta do exame foi o único fator que manteve-se altamente significativa ($p = 0,0001$) na análise de variância, em todas as combinações. Ao compararmos a média dos níveis de TSH colhidos nos grupos 1 e 2, através do teste t, foi encontrada diferença significativa.

Discussão

Nossa amostra foi selecionada em termos de dias, e escolhemos 03 dias antes e 03 dias após a data de temperatura extrema, para que possuíssemos um universo amostral representativo para o dado pesquisado.

Tabela 4 - Distribuição da frequência (n) dos níveis médios(X), desvio padrão(s), e valores máximo(M) e mínimo(m) de TSH nas faixas etárias

Faixa Etária	n	\bar{X} (µU/ml)	s(µU/ml)	m	M
I*	36	7,00	0,65	0,57	17,50
II	216	5,66	0,19	0,51	14,30
III	109	5,48	0,26	0,54	11,90
IV	27	5,05	0,49	1,27	11,70

As faixas etárias são estatisticamente diferentes pelo teste F ($p=0.0234$)

* Os níveis de TSH foram significativamente diferentes ($P<0.05$) da faixa etária I em relação às demais pelos testes de Duncan e LSD

O ponto de corte selecionado para o TSH de 20 µU/ml foi baseado em dados de literatura e da experiência pessoal no Centro de Pesquisas Raymundo de Britto, que reconvo-cando para complementar exames crianças com TSH até este nível, jamais foi confirmado um caso de hipotireoidismo.

Os níveis médios de TSH foram significativamente maiores na faixa etária I (2 a 7 dias) quando comparados àqueles de faixa etária maiores. Esse achado está parcialmente de acordo com o descrito na literatura, que diz que os níveis de TSH no período neonatal são máximos nas primeiras 24 horas de vida pós-natal, com diminuição progressiva para alcançar níveis do adulto em 72 a 96 horas^{14,19}. Alguns autores²⁰⁻²² sugerem o 5.º dia de vida pós-natal como a época ideal para realização do teste de rastreamento para hipotireoidismo congênito pois, em seus estudos, foi quando os níveis de TSH mantiveram-se mais estáveis.

Em relação à prematuridade, o número incluído no estudo foi muito baixo, o que pode ter interferido nos resultados. O mesmo pode ser dito quanto aos recém-nascidos de baixo peso. Porém, segundo a literatura, as alterações da função tireoidiana presentes nos RN pré-termos se dá principalmente nos níveis de T4. Cuestas et. al.¹³ estudaram a função tireoidiana em prematuros saudáveis (30 a 37 semanas) e encontraram níveis mais baixos de T4 nos primeiros 45 dias em relação aos RN a termo e tinham correlação positiva com a idade gestacional e o peso ao nascer. Os níveis de T3 e TSH foram similares aos dos RN a termo. Vários outros estudos^{4,23-26} comprovam a hipotiroxinemia do RN prematuro.

É certo que o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide é influenciado pela ação de vários fatores ambientais, entre eles a temperatura^{10,11}. A exposição ao frio é associada a um aumento da atividade tireoidiana cuja magnitude, natureza e duração variam muito, dependendo da duração da exposição ao frio¹². Essa resposta deve-se em parte à estimulação a-adrenérgica da secreção de TSH¹⁴.

No nosso estudo, a única variável que se mostrou altamente significativa nas dosagens de TSH foi a época de coleta. Houve diferenças nas médias do TSH colhidas no verão e no inverno, porém, para surpresa nossa, os maiores valores foram encontrados no verão, o que não está de acordo com a literatura. Esses resultados mantiveram-se mesmo considerando a faixa etária.

Assim encontramos na literatura autores, que estudaram a função tireoidiana sob os diferentes aspectos considerando a sazonalidade que foram os seguintes:

Hegedus, Rasmussem e Knudsen¹⁶ estudaram a função e o volume tireoidiano em indivíduos saudáveis nas diversas estações durante um ano e encontraram diferenças significantes apenas no volume da glândula, maior no outono e no inverno que no verão. Os níveis de T3, T4 e TSH não apresentaram diferenças significantes.

Hamada, Ohno, Morii et. al.¹⁵ relatam que a função tireoidiana no inverno e no verão em pacientes hipotireoi-

deos em uso de T4 e em indivíduos saudáveis em uma cidade do Japão onde há variação moderada da temperatura com as estações (médias de $21 \pm 3,4^{\circ}\text{C}$ no verão e $5,6 \pm 2,2^{\circ}\text{C}$ no inverno). Nos indivíduos controles encontraram aumento leve, mas não significativo, nos níveis de T3 e T4 livre no inverno, porém não houve alteração no TSH basal e após estímulo com TRH. Nos pacientes hipotireóides houve diminuição leve, porém significativa, dos hormônios tireoidianos e aumento do TSH, basal e pós-TRH, no inverno. A taxa de metabolismo basal durante o inverno aumentou nos controles e diminuiu nos hipotireóides. Os autores sugerem que a dose de reposição de hormônio tireoidiano, em pacientes com hipotireoidismo, pode ser maior no inverno, principalmente em locais com grandes variações sazonais de temperatura.

Rastagi Gk e Sawhney RC¹⁷ estudaram os níveis de hormônios tireoidianos, TSH, TBG e excreção urinária de hormônios tireoidianos em homens saudáveis, em uma região subtropical com amplas variações de temperatura, no período de 1 ano. Os meses mais quentes tinham temperatura média máxima de $42,9^{\circ}\text{C}$ e os meses mais frios, temperatura média mínima de 6°C . Não houve diferenças significantes para o T3 total, T4 total, TSH basal e pós-TRH e TBG, porém houve diminuição da excreção urinária de T3 e T4 no verão e aumento no inverno, provavelmente por aumento das frações livres dos hormônios tireoidianos.

Hohtari, Pakaeinwn e Kaupilla²⁷ verificaram os efeitos do treinamento físico e da estação sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide em mulheres que correm por competição e por esporte. Foram dosados TSH, hormônios tireoidianos, TBG e estradiol no outono (estação com treinamento mais leve) e na primavera (estação com treinamento intenso). Não houve diferenças no TSH basal e pós-TRH entre as competidoras e as corredoras ocasionais e seus controles nas duas estações, mas níveis mais baixos de hormônios tireoidianos foram encontrados nas competidoras em relação aos seus controles. Os valores do TSH foram levemente, mas significativamente, maiores na primavera que no outono (estação com temperatura média mais alta que na primavera). O mesmo ocorreu com os níveis de hormônios tireoidianos e TBG, mostrando uma maior atividade do eixo na primavera.

Os estudos mostram que no homem, ao contrário dos animais, quando em exposição aguda ou crônica ao frio, nem sempre se consegue detectar um aumento da atividade tireoidiana. Contudo, devemos lembrar que o homem, além do mecanismo termostático de controle da temperatura corporal, possui outro mecanismo não menos importante que é o controle comportamental²⁸, não tolerando a exposição ao frio sem a devida proteção de agasalhos, o que pode impedir o acontecimento das alterações esperadas.

Devemos considerar ainda que os recém-nascidos e lactentes, nossa população de estudo, têm sua proteção do frio feita pelas mães, as quais geralmente tendem a agasa-

lhar demais as crianças no inverno, o que pode ter impedido a exposição a mudanças bruscas de temperatura. Já no verão, estação caracteristicamente quente nesta cidade, as crianças são mantidas com pouca roupa e sujeitas, mais facilmente, a mudanças bruscas de temperatura devido à freqüente exposição a alterações artificiais da temperatura do ambiente (ar refrigerado, ventiladores), muito comumente encontradas nesta época, que representam outra forma de ajuste comportamental que o homem utiliza para restabelecer seu conforto.

Poderíamos pensar também que esses resultados seriam devidos à técnica utilizada, (sangue seco, extraído de papel de filtro), pela interferência ambiental na estocagem do papel de filtro. Autores já haviam demonstrado que os níveis de TSH permanecem estáveis, quando comparados aos níveis do sangue periférico, com o papel de filtro estocado em temperaturas entre 4 e 37°C , por períodos de até cerca 1 mês²⁹.

Assim apresentamos o resultado de nossa pesquisa, com achado do TSH mais elevado no verão que no inverno. Fato que não conseguimos justificar nem pela técnica utilizada, nem pelo mecanismo até então citado de liberação do TSH por queda de temperatura, a menos que isso ocorra pelas modificações bruscas anteriormente citadas, mas que nem sempre são verdadeiras, pois na maioria dos postos de coleta não dispõem de aparelhos de ar condicionado ou ventiladores.

Dessa forma, achamos que os estudos deverão ser ampliados, uma vez que as diferenças encontradas ocorreram em todas as faixas etárias globalmente. Acreditamos que podem haver outras variáveis interferentes ainda desconhecidas e não consideradas ou até mesmo uma simples sazonalidade acompanhando os diferentes ritmos que observamos nos seres vivos. Poderíamos citar como exemplo, o comportamento dos ursos que hibernam no inverno e a incidência de algumas doenças como o sarampo, que ocorre mais na primavera e no inverno.

Referências bibliográficas

1. Allen DB, Hendricks A, Sieger J, Hassemer DJ, Katcher ML, Maby SL et al. Screening programs for congenital hypothyroidism. How can they be improved? *Am J Dis Child* 1988; 142: 232-236.
2. Meirelles RMR, Oliveira ACS, Franco S. Dosagem de T3, T4 e TSH em sangue de cordão umbilical e materno. *JBM* 1988; 55(2), 48-52.
3. Cuestas RA, Lindall A, Engri RR. Low thyroid hormones and respiratory-distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med* 1976; 295:297-302.
4. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinioer D, Fisher DA et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984; 105:462.
5. Franklin R. Neonatal thyroid function: effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr* 1985; 107(4):599-601.

6. Sava L, Delange F, Belsiore P, Purrello F, Vigneri R. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 90.
7. Walfish PG. Evaluation of three thyroid-function screening tests for detecting neonatal hypothyroidism. *Lancet* 1976; 5.
8. Willi SM, Moshang Jr T. Diagnostic dilemmas. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38 (3).
9. Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest* 1969; 48: 1670-7.
10. Camoratto AM, Grandison L. Inhibition of cold-induced TSH release by benzodiazepines. *Brain Res* 1983; 265: 339-343.
11. Fisher DA, Oddie Th, Makoski EJ. The influence of environmental temperature on thyroid, adrenal and water metabolism in the newborn human infant. *Pediatrics* 1966; 37(4): 583-591.
12. Willer JF. Control of thyroid function the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: DeGROOT, L. J ed. *Endocrinology* 3ª ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1995; 602-616.
13. Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. *J Pediatr* 1978; 92 (6): 963-967.
14. Fisher DA, Polk DH. Development of the thyroid. *Clinic Endocrinol Metab* (Baillière's) 1989; 3(3).
15. Hamada N, Ohno M, Morii H, Jaeduk N, Yamakawa J, Inaba M et al. Is it necessary to adjust the replacement dose of thyroid hormone to the season in patients with hypothyroidism? *Metabolism* 1984; 33(3), mar.
16. Hegedus L, Rasmussen K, Knudsen N. Seasonal variation in the thyroid size in healthy males. *Horm Metab Res* 1987; 19: 391- 392.
17. Rastagi GK, Sawhney RC. Thyroid function in changing weather in a subtropical region. *Metabolism* 1976; 25 (8): 903-8.
18. Hershman JM, Read DG, Bailey A, Norman VD, Gibson TB. Effect of cold exposure on serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 430-4.
19. Cavallo L; Margiotta W; Kernkamp C; Pugliese G. Serum levels of thyrotropin, thyroxine, 3, 3', 5-triiodothyronine and 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) in the first six days of life. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 43-47.
20. Delange F, Camus M, Winkler M. Serum thyrotropin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977;52: 89-96.
21. Jacobsen BB, Andersen HJ, Peitersen B, Dige-Petersen H, Hummer L. Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in full term, small for gestational age and preterm newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 681-687.
22. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(3):523-29.
23. Chowdhry P, Scanton JW, Auerbach R, Abassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;73(3):301-305.
24. Delange F, Dodion J, Wolter R, Bourdoux P, Dalhem A, Glinoe D et al, Transient hypothyroidism in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 92(6): 974-976.
25. Fisher DA. Thyroid function in the preterm fetus. *Pediatrics* 1970; 46:208-216.
26. Lemarchand-Béraud T, Genazzani AR, Bagnoli F, Gasoli M. Thyroid function in the premature and the full term newborn. *Acta Endocrinol* 1972; 70: 445-453.
27. Hohtari H, Pakarinen A, Kaupilla A. Serum concentrations of thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine and thyroxine binding globulin in female endurance runners and joggers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114:41-46.
28. Guyton AC. Temperatura corporal, Regulação de temperatura e Febre. In: Guyton. *Tratado de Fisiologia Médica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977. p 841- 853.
29. Miyai K, Nishi K, Kawshima M, Oura T, Tsuruhara T, An improved assay of thyrotrophin in dried blood samples on filter paper as screening for neonatal hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 1976; 73:241-49.

Endereço para correspondência:

Dra. Marília Martins Guimarães

Rua Humberto de Campos, 974 - ap.1504

22430-190 - Rio de Janeiro - RJ

Telefone (021) 259.6980 - Fax (021) 590.2958