

# Aspectos da Função Tireóidea em Lactentes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea \*

## Thyroid Function Profile in Infants Submitted to Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Paula Maria da Cruz<sup>1</sup>; Carmem Narvaes Bello, TSA<sup>2</sup>; Miguel Lorenzo Barbero Marcial<sup>3</sup>; José Otávio Costa Auler Júnior, TSA<sup>4</sup>

### RESUMO

Cruz PM, Bello CN, Marcial MLB, Auler Jr JOC - Aspectos da Função Tireóidea em Lactentes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) relaciona-se à doença eutireóidea ou à depressão do eixo hipotálamo-hipofisário-tireóideo. O estado hemodinâmico incomum imposto pela CEC é responsável por diversas alterações endócrino-metabólicas, acarretando complexa resposta inflamatória sistêmica. Esta investigação teve como objetivo analisar o comportamento da triiodotironina ( $T_3$ ), tetraiodotironina ( $T_4$ ) e tireotrofina (TSH) em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.

**MÉTODO:** Foram estudados 15 lactentes. As amostras de sangue para pesquisa de  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH foram obtidas em 4 momentos designados:  $M_1$  - após a indução da anestesia;  $M_2$  - após o final da cirurgia;  $M_3$  - 6 horas após o final da cirurgia e  $M_4$  - 24 horas após o  $M_1$ . Para complementar esta investigação, foram estudadas as variações dos seguintes parâmetros: pressão arterial média (PAM), temperatura sangüínea central ( $^{\circ}C$ ), atributos da oxigenação tecidual e do equilíbrio ácido-base ( $M_1$ , CEC,  $M_2$ ,  $M_3$  e  $M_4$ ).

**RESULTADOS:** As médias de idade, peso, altura e superfície corpórea dos pacientes foram 3,9 meses; 4,708 kg; 0,65 m e 0,3 m<sup>2</sup>, respectivamente. As concentrações plasmáticas de  $T_3$  ( $p < 0,0001$ ),  $T_4$  ( $p < 0,0001$ ) e TSH ( $p = 0,0021$ ) variaram significativamente durante o período estudado, sendo que as de  $T_3$  declinaram progressivamente. As menores taxas de  $T_3$  e  $T_4$  coincidiram com as maiores de Ht e Hb, descartando os efeitos da hemodiluição. As maiores concentrações séricas de TSH demonstraram a provável reação do eixo hipotálamo-hipofisário-tireóideo aos efeitos da hipotermia e da

absorção maciça pelo iodo (uso tópico de soluções anti-sépticas). Foram identificados aspectos da "Síndrome do  $T_3$  baixo" em todos os momentos estudados.

**CONCLUSÕES:** Foram observadas alterações nas concentrações séricas de  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

**Unitermos:** ANESTESIA, Pediátrica; CIRURGIA, Cardíaca; HORMÔNIOS: tireóideos

### SUMMARY

Cruz PM, Bello CN, Marcial MLB, Auler Jr JOC - Thyroid Function Profile in Infants Submitted to Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is related to euthyroid disease or hypothalamic-pituitary-thyroid system depression. Abnormal hemodynamic status induced by CPB is responsible for several endocrine-metabolic changes, triggering complex systemic inflammatory response. This study aimed at evaluating triiodothyronine ( $T_3$ ), tetraiodothyronine ( $T_4$ ) and thyrotrophin (TSH) behavior in infants submitted to cardiac surgery with CPB.

**METHODS:** Participated in this study 15 infants. Blood samples for  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH evaluation were collected in four moments:  $M_1$  - after anesthetic induction;  $M_2$  - at surgery completion;  $M_3$  - six hours after surgery completion;  $M_4$  - 24 hours after  $M_1$ . To complete this study the following parameters were evaluated: mean blood pressure (MBP), central blood temperature ( $^{\circ}C$ ), tissue oxygenation and acid-base attributes ( $M_1$ , CPB,  $M_2$ ,  $M_3$  and  $M_4$ ).

**RESULTS:** The patients' means aged, weigh, height and body surface were 3.9 months; 4.708 kg; 0.65 m and 0.3 m<sup>2</sup> respectively. Plasma  $T_3$  ( $p < 0.0001$ ),  $T_4$  ( $p < 0.0001$ ) and TSH ( $p = 0.0021$ ) concentrations have significantly varied throughout the study with  $T_3$  concentrations progressively decreasing. Lowest  $T_3$  and  $T_4$  values were coincident with highest Ht and Hb values, discarding hemodilution effects. Highest serum TSH concentrations have shown a possible hypothalamic-pituitary-thyroid system reaction to hypothermia and of massive iodine absorption (topic use of antiseptic solutions). "Low  $T_3$  Syndrome" aspects were identified in all studied moments.

**CONCLUSIONS:** There have been changes in serum  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH concentrations in infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Key Words:** ANESTHESIA, Pediatric; HORMONES: thyroid; SURGERY, Cardiac

\* Recebido do (Received from) Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

1. Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Área de Concentração: Anestesiologia); Médica pertencente ao Corpo Clínico do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência
2. Doutora em Medicina pela FMUSP; Médica Assistente do Departamento de Anestesiologia do HCFMUSP
3. Diretor da Unidade Cirúrgica de Cardiologia Pediátrica do Instituto do Coração do HCFMUSP
4. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP; Diretor da Divisão de Anestesiologia do HCFMUSP

Apresentado (Submitted) em 10 de junho de 2003  
Aceito (Accepted) para publicação em 01 de outubro de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)  
Dr. José Otávio Costa Auler Júnior  
Divisão de Anestesiologia do Instituto do Coração do HC-FMUSP  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44  
05403-000 São Paulo, SP  
E-mail: auler@hcnnet.usp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

### INTRODUÇÃO

A cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC) relaciona-se à doença eutireóidea ou à depressão do eixo hipotálamo-hipofisário-tireóideo. O estado hemodinâmico incomum imposto pela CEC é responsável por diver-

sas alterações endócrino-metabólicas, acarretando complexa resposta inflamatória sistêmica<sup>1</sup>. A doença euti-reóidea, evidenciada pelo desequilíbrio transitório do metabolismo periférico dos hormônios tireóideos, é interpretada como um mecanismo de defesa orgânico com o intuito de reduzir o metabolismo basal, mas poderá significar, eventualmente, mau prognóstico evolutivo<sup>2-4</sup>. Manifesta-se laboratorialmente de duas formas<sup>5</sup>:

- 1) "Síndrome do T<sub>3</sub> baixo": presença de concentrações séricas reduzidas de T<sub>3</sub> e elevadas de T<sub>3</sub> reverso (T<sub>3r</sub>) na presença de T<sub>4</sub> e TSH normais. Este fenômeno origina-se da menor atividade da desidase tipo 1-5', enzima normalmente responsável pela geração do T<sub>3</sub> a partir do T<sub>4</sub> e pela produção de diiodotironinas a partir do T<sub>3r</sub> (metabólito inativo). Como resultado, o T<sub>3</sub> não é satisfatoriamente produzido, enquanto as taxas de T<sub>3r</sub> sérico aumentam. O distúrbio agrava-se ainda pela maior atuação da via metabólica alternativa através da desidase tipo 1-5, que gera T<sub>3r</sub> (e não o T<sub>3</sub>) diretamente a partir do T<sub>4</sub>. As taxas séricas de T<sub>3r</sub> elevam-se, portanto, pela maior produção e depuração inadequada.
- 2) "Síndrome do T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> baixos", mais grave, originária do estímulo deficiente do TSH e acompanhada pela redução ou ineficácia das proteínas carreadoras dos hormônios tireóideos. Neste caso, as concentrações séricas de T<sub>3r</sub> praticamente não se alteram, porque a desidase tipo 1-5 (via alternativa) não encontra substrato disponível suficiente, que é o T<sub>4</sub>.

A doença euti-reóidea já foi documentada em adultos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC; entretanto, pacientes pediátricos apresentam comportamento incerto devido a sua imaturidade<sup>6</sup>.

Esta investigação teve como objetivo avaliar os comportamentos do T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC.

## MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética, foram estudados, prospectivamente, 15 lactentes, estado físico ASA III, IV e V, submetidos à cirurgia cardíaca com CEC para tratamento de doenças cianóticas e não cianóticas. Foram excluídas crianças com distúrbios congênitos do metabolismo tireóideo, do eixo hipotálamo-hipofisário-tireóideo, que tivessem recebi-

do contraste iodado (cateterismo cardíaco) ou com pais portadores de disfunção tireóidea. As amostras para pesquisa de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH foram obtidas em 4 momentos distintos: M<sub>1</sub> - antes da indução da anestesia; M<sub>2</sub> - ao final da cirurgia; M<sub>3</sub> - 6 horas após o final da cirurgia e M<sub>4</sub> - 24 horas após o M<sub>1</sub>. Foram avaliados também, nos momentos M<sub>1</sub>, CEC (grau de hipotermia máxima determinado pela equipe cirúrgica), M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> e M<sub>4</sub> e os comportamentos das seguintes variáveis: pressão arterial média (PAM), temperatura sangüinea central (termômetro esofágico, °C), hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), pressão parcial arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), saturação arterial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), pH sangüíneo (pH), excesso de bases (BE) e íon bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

A anestesia geral foi realizada pela administração de cloridrato de fentanil, midazolam e brometo de pancurônio<sup>7</sup>. A técnica anti-séptica consistiu da aplicação tópica extensa de solução degermante (1% de iodo ativo.100 ml), seguida de álcool etílico refinado e tintura Povidine<sup>®</sup> (10% de iodo ativo). As crianças foram submetidas à perfusão utilizando-se oxigenador de membrana modelo infantil, sob hipotermia assistida (28 a 20 °C) e com fluxo não pulsátil gerado pelo sistema de roletes da bomba de CEC (1,5 l.min<sup>-1</sup>). O perfusato (600 a 700 ml) visou à manutenção de hematócrito superior a 30% através da administração de hemoderivados<sup>8</sup>. O T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> foram dosados pelo método de radioimunoensaio e o TSH pelo imunoradiométrico.

Valores normais: T<sub>3</sub> - 0,8 a 2 ng.ml<sup>-1</sup>; T<sub>4</sub> - 4,5 a 12,5 µg.dl<sup>-1</sup>; TSH - 0,3 a 4,5 mUI.ml<sup>-1</sup>.

A avaliação das médias ao longo do tempo foi realizada pela análise de perfil e as variáveis quantitativas, pelo teste de Dunnett e Bonferroni. Foram considerados significantes os valores com probabilidade inferior a 0,05.

## RESULTADOS

As concentrações de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH variaram significativamente ao longo do tempo (p < 0,05). As maiores médias de T<sub>3</sub> (embora ligeiramente abaixo dos valores de referência normais) e do T<sub>4</sub> foram obtidas no M<sub>1</sub>. As menores médias de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> foram constatadas no M<sub>4</sub>. As maiores concentrações do TSH foram obtidas no M<sub>2</sub>, e as menores no M<sub>3</sub>. A representação numérica dos resultados pode ser observada na tabela I, enquanto as concentrações dos hormônios ao longo do tempo, nas figuras 1, 2 e 3.

Tabela I - Representação Numérica das Concentrações de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH nos Momentos Estudados (Média ± DP)

	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>
T <sub>3</sub> (ng.ml <sup>-1</sup> )	0,7867 ± 0,33	0,6267 ± 0,28	0,6067 ± 0,24	0,480 ± 0,21
T <sub>4</sub> (µg.dl <sup>-1</sup> )	7,12 ± 2,46	5,320 ± 1,31	5,393 ± 1,31	5,187 ± 1,48
TSH (mUI.ml <sup>-1</sup> )	3,43 ± 2,38	4,11 ± 2,40	1,03 ± 0,69	1,26 ± 1,37

ASPECTOS DA FUNÇÃO TIREÓIDEA EM LACTENTES SUBMETIDOS À  
CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

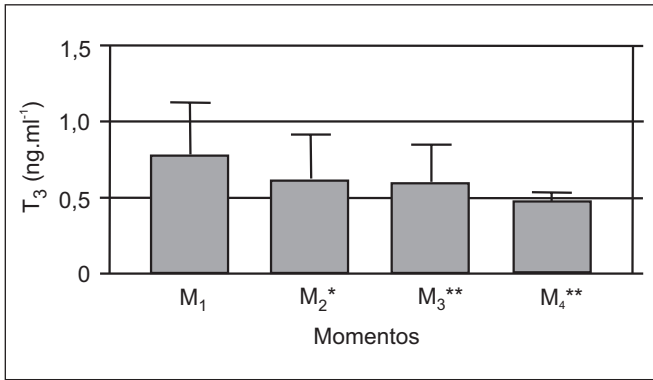


Figura 1 - Comportamento do T<sub>3</sub> ao Longo do Tempo  
p < 0,001  
Comparação entre os valores iniciais e os obtidos nos M<sub>2</sub>\* (p < 0,05), M<sub>3</sub>\*\* e M<sub>4</sub>\*\* (p < 0,01)

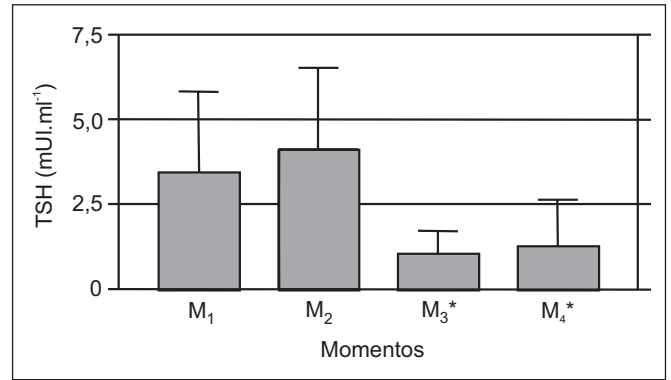


Figura 3 - Comportamento do TSH ao Longo do Tempo  
p = 0,0021  
Comparação entre os valores iniciais e os obtidos nos momentos M<sub>3</sub>\* e M<sub>4</sub>\* (p < 0,01)

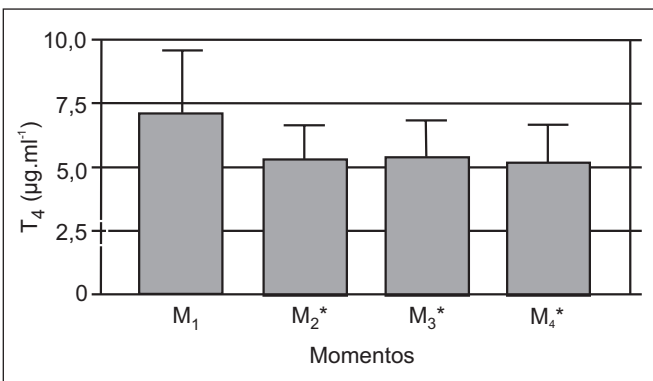


Figura 2 - Comportamento do T<sub>4</sub> ao Longo do Tempo  
p < 0,001  
Comparação entre os valores iniciais e os obtidos nos momentos M<sub>2</sub>\*, M<sub>3</sub>\* e M<sub>4</sub>\* (p < 0,01)

Todos os outros parâmetros estudados também variaram significativamente em relação ao tempo (p < 0,05), exceto o Ht e a Hb (Tabela II). No momento da CEC foram obtidas as menores médias da PAM, temperatura sanguínea central, Ht, Hb, pH, BE e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. As maiores concentrações de Ht e Hb ocorreram no M<sub>4</sub>.

## DISCUSSÃO

De acordo com as médias hormonais obtidas, pode-se considerar que logo no início (M<sub>1</sub>) já se configuravam laboratorialmente os aspectos da "Síndrome do T<sub>3</sub> baixo", e vários motivos podem ter contribuído para esta situação:

- Desnutrição - as doenças congênitas do coração cursam geralmente com importante privação calórica originária de dieta inadequada, má-absorção de nutrientes ou elevado consumo metabólico<sup>9</sup>. O estado hipercatabólico, quando existente, é resultado do excesso de produção de catecolaminas e não da hiperatividade dos hormônios tireóideos. A desnutrição atinge diretamente a conversão do T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>, sendo que na presença de insuficiência hepática ocorrem alterações do transporte do T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, devido à carência de proteínas carreadoras do plasma TBG (Thyroid-Binding Globulin) e TBPA (Thyroid-Binding-Pre-Albumine)<sup>10,11</sup>. É comum haver também depressão da atividade hormonal da tireóide<sup>12</sup>;
- Jejum pré-operatório - o período exagerado do jejum de lactentes ou pior, em lactentes com reserva nutricional reduzida, promove liberação de ácidos-graxos circulantes que interferem no transporte dos hormônios tireóides

Tabela II - Comportamentos dos Parâmetros Estudados

Parâmetros	M <sub>1</sub>	CEC	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	
PAM (mmHg)	53,93 ± 8,19	36,73 ± 8,77*	48,87 ± 9,56	57,47 ± 7,68	61,80 ± 5,50*	p = 0,016 p* < 0,01
Temperatura (°C)	34,87 ± 0,99	24,60 ± 4,43 *	36,27 ± 0,96	36,36 ± 0,35)	36,51 ± 0,60	p = 0,0815 p* < 0,01
Ht (ml.100 ml)	36,13 ± 6,85	32,73 ± 5,63	35,67 ± 5,09	34,93 ± 3,97)	36,40 ± 3,97	p = 0,9338
Hb (g.100 ml)	12,01 ± 2,29	10,91 ± 1,85	11,95 ± 1,54	11,57 ± 1,53)	12,09 ± 1,38	p = 0,9637
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	163,5 ± 103,8	174,2 ± 62,95	119,4 ± 99,69	106,3 ± 45,22)	108,8 ± 53,76	p = 0,0184
SatO <sub>2</sub> (%)	95,53 ± 5,44	97,95 ± 2,52	92,40 ± 9,67	93,57 ± 6,76)	94,59 ± 5,08	p = 0,0195
pH	7,36 ± 0,097	7,35 ± 0,096	7,38 ± 0,13	7,37 ± 0,078)	7,37 ± 0,042	p = 0,0376
BE (mEq.l <sup>-1</sup> )	-3,4 ± 2,95	-5,59 ± 4,22	-0,95 ± 4,24	-0,85 ± 4,63)	-1,22 ± 3,35	p < 0,0001
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq.l <sup>-1</sup> )	22,53 ± 5,38	22,38 ± 7,06	27,2 ± 9,33	23,05 ± 2,91)	23,85 ± 3,27	p = 0,0158

Valores de p < 0,05 em relação ao tempo, e valores de p\* < 0,05 em relação aos valores iniciais

deos pelas proteínas. Adultos submetidos a 24 horas de supressão alimentar desenvolveram a "Síndrome Euti-reóidea" caracterizada pela menor conversão tecidual do  $T_4$  com geração progressiva de  $T_3$ . A administração de glicose, por via oral normaliza o  $T_3$  sérico<sup>13</sup>;

- c) Administração pré-operatória de medicamentos - alguns fármacos, como a furosemida, causam alterações diretas na ligação bioquímica do  $T_3$  e  $T_4$  à TBG, TBPA e à albumina pelo mecanismo de competição<sup>14</sup>.

As maiores concentrações de TSH sérico (ainda que dentro da normalidade) foram obtidas no  $M_2$ , sugerindo que após o final da cirurgia cardíaca houve maior estímulo hipofisário. Entretanto, ainda permanecem laboratorialmente os aspectos da "Síndrome do  $T_3$  baixo".

A aplicação tópica de compostos iodados (degermantes e tinturas iodadas) em crianças resulta na absorção maciça de iodo pela pele, sem que haja necessariamente comprometimento prévio da integridade. A contaminação é comprovada pelo aumento das concentrações séricas e urinárias deste íon<sup>15-17</sup>.

O metabolismo é afetado de dois modos:

- a) Menor síntese de hormônios pela tireóide (efeito Wolff-Chaikoff) devido à inibição da tireóide-peroxidase e conseqüente bloqueio da organificação (ou iodetação) da tireoglobulina (substância mãe geradora dos hormônios tireoideanos existente no parênquima glandular);
- b) Menor conversão periférica do  $T_4$  em  $T_3$  (doença euti-reóidea) - como a excreção de iodo é realizada, exclusivamente, por depuração renal, deduz-se que este tipo de intoxicação, além de comprometer a função renal de recém-nascidos e lactentes (cuja taxa de filtração glomerular já é fisiologicamente reduzida), poderá acarretar prolongado estado hipofuncionante da tireóide<sup>18</sup>. Configura-se o hipotireoidismo transitório primário, caracterizado pela elevação expressiva do TSH plasmático com redução concomitante do  $T_3$ ,  $T_4$  e suas frações livres<sup>12</sup>.

Outro aspecto a ser considerado é a interferência do uso de fármacos.

Os corticosteróides empregados para atenuar a resposta inflamatória produzida pela CEC, atingem diretamente três locais do metabolismo: ligação bioquímica dos hormônios às proteínas carreadoras (maior quantidade de hormônios na forma livre), conversão tecidual de  $T_4$  e redução da secreção do TSH pela hipófise, neste caso não acompanhada pela elevação de  $T_3$  e  $T_4$ , mas o inverso<sup>12,13</sup>.

A dopamina deprime a atividade hipofisária, acarretando menor produção de TSH mesmo após estímulo com TRH exógeno (fator liberador da tireotrofina), instalando-se laboratorialmente o hipotireoidismo secundário ou hipofisário transitório<sup>12</sup>.

A heparina provoca liberação de lípases e conseqüente hidrólise dos triglicerídeos em ácidos-graxos livres não esterificados, dificultando a ligação dos hormônios às proteínas

plasmáticas<sup>19</sup>. A heparina impede também a ligação dos hormônios aos locais protéicos específicos. O aumento de ácidos-graxos no sangue em decorrência de seu uso entretanto, parece ser pouco relevante em cirurgias cardíacas de recém-nascidos e lactentes<sup>20</sup>.

A elevação da quantidade de hormônios livres ( $T_3$ L e  $T_4$ L) durante a CEC<sup>21</sup> foi atribuída à administração de bicarbonato de sódio que, igualmente à heparina, altera a afinidade bioquímica dos hormônios às proteínas circulantes. Os estados eventuais de acidose metabólica prolongada podem também repercutir na conversão intracelular de  $T_4$  em  $T_3$ <sup>22</sup>.

A reação inflamatória sistêmica, decorrência indesejável inerente à instalação da CEC, interfere na secreção de hormônios tireóideos através da liberação de mediadores químicos oriundos do sistema imunológico. A presença de citocinas em cirurgias pediátricas foi revista por Saatvedt e col.<sup>23</sup>, observando persistente correlação inversa entre taxas de IL-6 e IL-3 séricas. A IL-6 e o fator necrótico tumoral, liberados durante estados de hipoperfusão em CEC devido à possível translocação bacteriana intestinal, causam menor geração do  $T_3$  a partir do  $T_4$  e reduzem o TSH sérico<sup>24,25</sup> (efeitos depressores na hipófise).

O fluxo arterial não pulsátil, responsável diretamente pela hipofunção secretória transitória da hipófise anterior, repercute também no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, reduzindo a quantidade de cortisol sérico. A administração exógena de TRH não produz elevação do TSH durante a CEC, estabelecendo-se assim mais um fator contribuinte para manifestação do hipotireoidismo transitório secundário<sup>26,27</sup>.

O coeficiente  $T_3$ /Ht possibilitou averiguar a interferência da hemodiluição, mas as menores concentrações de  $T_3$  ocorreram paradoxalmente após a CEC<sup>28</sup>. Aventou-se a provável influência da administração inadvertida de hormônios tireóideos no perfusato através da transfusão de sangue, o que foi considerado pouco relevante devido à hemodiluição<sup>29,30</sup> (as meias-vidas do  $T_3$ ,  $T_4$  e TSH presentes numa unidade de concentrado de hemáceas são respectivamente: 1 a 2 dias; 8 dias e 54 minutos). O seqüestro de proteínas observado em cirurgias de adultos (com utilização do Cell Saver), foi substancial e parece explicar também o aumento do  $T_4$ L após a CEC em cirurgias pediátricas<sup>31</sup>.

A hipotermia ativa o eixo hipotálamo-hipofisário-tireóideo provocando hiperreatividade do sistema nervoso simpático, com liberação de catecolaminas no plasma<sup>32</sup>. Estudos experimentais em ratos demonstraram aumento do TSH plasmático após 30 minutos de exposição ao frio, devido ao intenso estímulo hipotalâmico com maior produção de TRH<sup>33</sup>. A secreção de TRH nestas condições independentemente da quantidade de TRH já presente no hipotálamo em regime de normotermia<sup>34,35</sup>. As modificações fundamentais do metabolismo tireóideo em recém-nascidos estão embasadas na exposição abrupta do feto ao meio extra-uterino, com repentina elevação do TSH circulante 3 horas após o nascimento. A exposição crônica ao frio relaciona-se à elevação também do  $T_3$  e do  $T_4$ <sup>12,13</sup>.

Estudo comparativo realizado em crianças (1,5 a 13 meses) submetidas à CEC sob normo e hipotermia ( $\pm 18^\circ\text{C}$ ) demons-

trou elevação importante do TSH no segundo grupo, sugerindo que este fenômeno não é restrito apenas ao nascimento e, sim, decorrente do resfriamento da área pré-óptica do hipotálamo anterior<sup>36</sup>.

A interpretação dos resultados obtidos no M<sub>2</sub> assinala menores taxas de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> concomitantes à elevação do TSH, ressaltando que os efeitos da contaminação aguda por iodo e da hipotermia foram possivelmente preponderantes. Desta forma, no presente estudo, vê-se que o neuro-eixo não foi deprimido, sugerindo que tenha respondido ativamente à esses fatores.

A diminuição progressiva de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> não estaria relacionada aos efeitos da hemodiluição, uma vez que no M<sub>4</sub> foram constatadas as maiores médias de Ht e Hb. A diminuição do TSH plasmático observada no M<sub>3</sub> parece relacionar-se à exposição a agentes depressores da secreção hormonal, como a dopamina e/ou liberação de substâncias próprias da resposta inflamatória (citocinas). Entretanto, também nessas duas ocasiões manifestaram-se laboratorialmente os aspectos da "Síndrome do T<sub>3</sub> baixo".

No presente estudo, a cirurgia cardíaca com CEC para tratamento de doenças congênitas do coração em lactentes, promoveu alterações significativas dos comportamentos do T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH durante o período estudado. Desta forma, várias são as etiologias que promovem alteração do metabolismo tireóideo durante a cirurgia cardíaca em crianças. A principal causa de hipotireoidismo primário intra-operatório, proporcionada certamente pela absorção aguda e maciça de iodo pela pele em decorrência do uso de anti-sépticos<sup>16,37</sup>, poderia ser totalmente abolida, uma vez que existem outros compostos não iodados também eficazes. Os casos de reoperação em curtos intervalos de tempo podem significar nova contaminação ainda mais grave. O excesso de iodo no organismo poderá acarretar um estado hipofuncionante prolongado da tireóide denominado de efeito Wolff-Chaikoff<sup>12-14</sup> (ou bloqueio da tireóide peroxidase), descrito há muito tempo em adultos. Isto significa que durante este período, o iodo excedente não é incorporado à molécula de tireoglobulina presente na substância coloidal do parênquima glandular. Este fenômeno orgânico evita a produção desproporcional T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> circulantes e conseqüente desequilíbrio metabólico (hipertireoidismo) sistêmico. As repercussões deste desajuste ainda não são conhecidas em lactentes, mas sabe-se que persistem enquanto todo o iodo captado e retido na tireóide não for eliminado. O resultado é inicialmente a redução da produção glandular de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> com elevação sérica concomitante do TSH<sup>13,17</sup>.

Alguns estudos já demonstraram que a instalação da hipotermia é um fator independente que provoca *per se* expressiva resposta hipofisária com aumento do TSH circulante<sup>32-34</sup>. Nesse caso, trata-se de um efeito adicional semelhante ao da contaminação pelo iodo.

Entretanto, observa-se que durante a cirurgia cardíaca com CEC em crianças, outros agentes podem causar simultaneamente o hipotireoidismo secundário transitório (ou seja, depressão da resposta hipofisária)<sup>17,29,30</sup>. Entre eles, poucos podem ser abolidos ou pelo menos atenuados já que são in-

rentes à técnica intra-operatória e anestésica, como, por exemplo, o uso de medicamentos como corticosteróides, dopamina, heparina, furosemida, bicarbonato de sódio, fluxo arterial não pulsátil e hemodiluição<sup>1,8,12,14,19,22,24,27</sup>. Há de se ponderar contudo que, em condições fisiológicas normais, a hipófise responde à absorção maciça de iodo (com maior produção de TSH), desde que inexista qualquer situação que a mantenha hipofuncionante, como as que intervêm durante o período peri-operatório.

Conclui-se então que, durante a cirurgia cardíaca em lactentes, a função tireóidea é a somatória ou a resultante de todos os efeitos que atuam, ora na produção direta dos hormônios pela glândula e elevam o TSH circulante (hipotireoidismo primário), ora no eixo hipotalâmico-tireoideo, reduzindo o TSH (hipotireoidismo secundário)<sup>20</sup>, ora no metabolismo periférico dos hormônios tireoideanos. Estas manifestações, desde que transitórias, determinam a presença da doença eutireóidea<sup>13,31</sup>, caracterizada por distúrbios reversíveis, mas, às vezes, prolongados da função tireóidea, cuja repercussão no período pós-operatório é extremamente relevante<sup>2-5</sup>. Não foi possível verificar nesta investigação a real magnitude da resposta hipofisária à contaminação pelo iodo exógeno, embora a elevação do TSH sérico tenha prevalecido.

---

### **Thyroid Function Profile in Infants Submitted to Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass**

Paula Maria da Cruz, M.D.; Carmem Narvaes Bello, TSA, M.D.; Miguel Lorenzo Barbero Marcial, M.D.; José Otávio Costa Auler Júnior, TSA, M.D.

#### **INTRODUCTION**

Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) is related to euthyroid disease or hypothalamic-pituitary-thyroid system depression. Abnormal hemodynamic status induced by CPB is responsible for several endocrine-metabolic changes, triggering complex systemic inflammatory response<sup>1</sup>. Euthyroid disease, evidenced by transient thyroidal hormones peripheral metabolism unbalance, is interpreted as an organic defense mechanism aiming at decreasing baseline metabolism, but it may also mean poor prognosis<sup>2-4</sup>. In the lab it is manifested in two ways<sup>5</sup>:

1. "Low T<sub>3</sub> Syndrome": presence of decreased T<sub>3</sub> serum concentrations and high reverse T<sub>3</sub> concentrations (T<sub>3</sub>r) in the presence of normal T<sub>4</sub> and TSH. This phenomenon is caused by lower desiodinase type 1 - 5 activity, which is the enzyme normally responsible for generating T<sub>3</sub> as from T<sub>4</sub> and for the production of diiodothyronines as from T<sub>3</sub>r (inactive metabolite). As result, T<sub>3</sub> is not satis-

factorily produced while serum T<sub>3</sub>r rates are increased. The situation is further worsened by further alternative metabolic pathway action through desiodinase type 1 - 5, which generates T<sub>3</sub>r (but not T<sub>3</sub>) as from T<sub>4</sub>. Serum T<sub>3</sub>r rates are then increased by higher production and inadequate clearance.

2. "Low T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> Syndrome": more severe, caused by deficient TSH stimulation and followed by the decrease or inefficacy of thyroid hormone carrying proteins. In this case, serum T<sub>3</sub>r concentrations are virtually not changed because type 1 - 5 desiodinase (alternative pathway) does not find enough substrate, which is T<sub>4</sub>.

Euthyroid disease has already been documented in adults submitted to cardiac surgery with CPB; however pediatric patients have uncertain behavior due to immaturity<sup>6</sup>. This study aimed at evaluating T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH behavior in infants submitted to cardiac surgery with CPB.

### METHODS

After the Ethics Committee approval, 15 infants, physical status ASAIII, IV and V, submitted to cardiac surgery for cyanotic and non-cyanotic disease correction were prospectively evaluated. Exclusion criteria were children with congenital thyroidal metabolism disorders, hypothalamic-pituitary-thyroid system disorders, having received iodine contrast (cardiac catheterization) or with parents with thyroid dysfunction. Blood samples for T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH evaluation were collected in four moments: M<sub>1</sub> - after anesthetic induction; M<sub>2</sub> - at surgery completion; M<sub>3</sub> - 6 hours after surgery completion; M<sub>4</sub> - 24 hours after M<sub>1</sub>. The following parameters were also evaluated: in moments M<sub>1</sub>, CPB (maximum hypothermia determined by the surgical team), M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> and M<sub>4</sub>, the behavior of the following variables: mean blood pressure (MBP), central blood temperature (esophageal thermometer, °C), hematocrit (Ht), hemoglobin (Hb), oxygen partial pressure (PaO<sub>2</sub>), oxygen arterial saturation (SpO<sub>2</sub>), blood pH (pH), excess bases (EB) and bicarbonate ion (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). General anesthesia was induced with fentanyl, midazolam and pancuronium<sup>7</sup>. Antiseptic technique consisted of extensive topic application of anti-germ solution (1% active iodine, 100 mL), followed by refined ethyl alcohol and Povidine® (10% active iodine). Children were submitted to perfusion with pediatric membrane oxygenator under assisted hypothermia (28 to 20 °C) and non-pulsatile blood flow generated

by the CPB pump roller system (1.5 L.min<sup>-1</sup>). Perfusate (600 to 700 mL) aimed at maintaining hematocrit above 30% through the administration of blood products<sup>8</sup>. T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> were dosed by the radioimmunoassay method and TSH was dosed by the immunoradiometric method.

Normal values: T<sub>3</sub> - 0.8 to 2 ng.mL<sup>-1</sup>; T<sub>4</sub> - 4.5 to 12.5 µg.dL<sup>-1</sup>; TSH - 0.3 to 4.5 mUI.mL<sup>-1</sup>.

Means along time were evaluated by profile analysis and quantitative variables by Dunnet and Bonferroni's test, considering significant p < 0.05.

### RESULTS

T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH concentrations varied significantly along time (p < 0.05). Highest T<sub>3</sub> (although slightly below normal reference values) and T<sub>4</sub> means were obtained in M<sub>1</sub>. Lowest T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> means were found in M<sub>4</sub>. Highest TSH concentrations were obtained in M<sub>2</sub> and lowest TSH concentrations were obtained in M<sub>3</sub>. Numeric results are shown in table I, while hormonal concentrations along time are shown in figures 1, 2 and 3. All other parameters have also varied significantly along time (p < 0.05), except for Ht and Hb (Table II). Lowest MBP, central blood temperature, Ht, Hb, pH, EB and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> means were obtained at CPB. Highest Ht and Hb concentrations were found in M<sub>4</sub>.

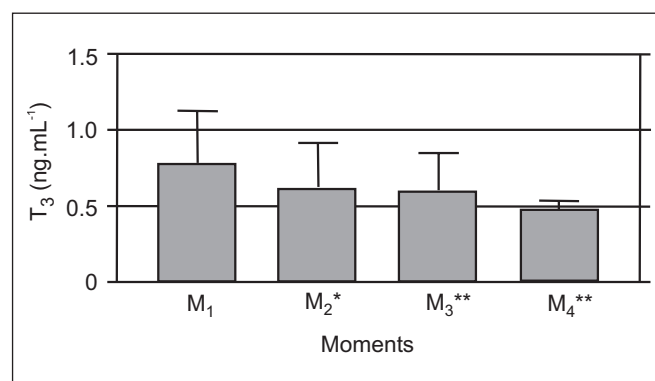


Figure 1 - T<sub>3</sub> Behavior Along Time  
p < 0.001  
Comparison of baseline values to those obtained in M<sub>2</sub>\* (p < 0.05), M<sub>3</sub>\*\* and M<sub>4</sub>\*\* (p < 0.01)

Table I - Numeric Representation of Concentrations of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in Studied Moments (Mean ± SD)

	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>
T <sub>3</sub> (ng.mL <sup>-1</sup> )	0.7867 ± 0.33	0.6267 ± 0.28	0.6067 ± 0.24	0.480 ± 0.21
T <sub>4</sub> (µg.dL <sup>-1</sup> )	7.12 ± 2.46	5.320 ± 1.31	5.393 ± 1.31	5.187 ± 1.48
TSH (mUI.mL <sup>-1</sup> )	3.43 ± 2.38	4.11 ± 2.40	1.03 ± 0.69	1.26 ± 1.37

THYROID FUNCTION PROFILE IN INFANTS SUBMITTED TO CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

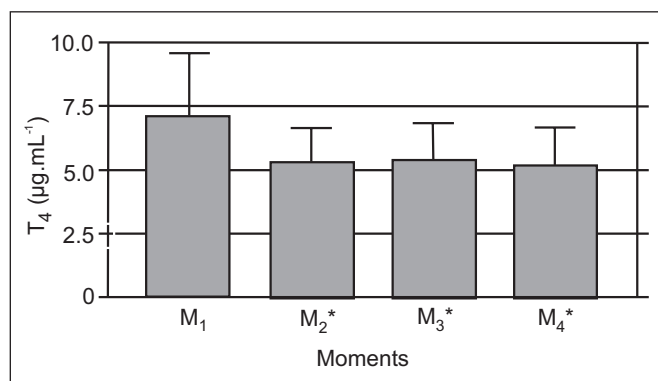


Figure 2 - T<sub>4</sub> Behavior Along Time  
 $p < 0.001$   
 Comparison of baseline values to those obtained in M<sub>2</sub>\*, M<sub>3</sub>\* and M<sub>4</sub>\* ( $p < 0.01$ )

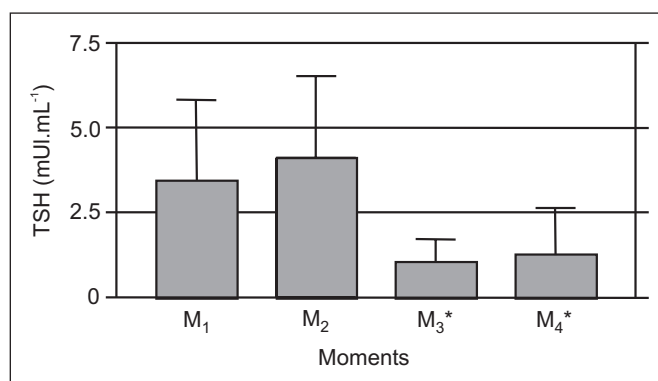


Figure 3 - TSH Behavior Along Time  
 $p = 0.0021$   
 Comparison of baseline values to those obtained in M<sub>3</sub>\* and M<sub>4</sub>\* ( $p < 0.01$ )

DISCUSSION

According to hormonal means obtained, it is possible to consider that early on (M<sub>1</sub>) there were already lab aspects of "Low T<sub>3</sub> Syndrome", and several factors may have contributed for such:

- a) Malnutrition - congenital heart diseases in general course with significant caloric deprivation originated from inadequate diet, nutrients malabsorption or high metabolic consumption<sup>9</sup>. Hypercatabolic state, when present, is the result of excessive catecholamines production and not of thyroid hormones hyperactivity. Malnutrition directly affects T<sub>4</sub> conversion into T<sub>3</sub> and, in the presence of liver failure, there are changes in T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> transport due to the lack of plasma carrying proteins TBG (Thyroid-Binding Globulin) and TBPA (Thyroid-Binding Pre-Albumin)<sup>10,11</sup>. Thyroid hormonal activity depression is also common<sup>12</sup>;
- b) Preoperative fasting - exaggerated infant fasting, or worse, in infants with decreased nutritional reserves, promotes circulating fatty acids release which interferes with thyroid hormones transportation by proteins. Adults submitted to 24-hour food suppression have developed "Euthyroid Sick Syndrome", characterized by lower tissue T<sub>4</sub> conversion with progressive generation of T<sub>3</sub>r. Oral glucose normalizes serum T<sub>3</sub><sup>13</sup>;
- c) Preoperative medication - some drugs, such as furosemide, directly affect biochemical binding of T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> to TBG, TBPA and albumin by the competition mechanism<sup>14</sup>.

Highest serum TSH concentrations (although within normal limits) were obtained in M<sub>2</sub>, suggesting that there has been more pituitary stimulation at cardiac surgery completion. However, lab aspects of "Low T<sub>3</sub> Syndrome" still remained. Topic application of iodinated products (anti-germ and iodine tincture) in children results in massive iodine absorption by the skin not necessarily with previous integrity disruption. Contamination is proven by increased serum and urinary concentrations of this ion<sup>15-17</sup>.

Table II - Behavior of Studied Parameters

Parameters	M <sub>1</sub>	CPB	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	
MBP (mmHg)	53.93 ± 8.19	36.73 ± 8.77*	48.87 ± 9.56	57.47 ± 7.68	61.80 ± 5.50*	$p = 0.016$ $p^* < 0.01$
Temperature (°C)	34.87 ± 0.99	24.60 ± 4.43 *	36.27 ± 0.96	36.36 ± 0.35)	36.51 ± 0.60	$p = 0.0815$ $p^* < 0.01$
Ht (mL .100 mL)	36.13 ± 6.85	32.73 ± 5.63	35.67 ± 5.09	34.93 ± 3.97)	36.40 ± 3.97	$p = 0.9338$
Hb (g.100 mL)	12.01 ± 2.29	10.91 ± 1.85	11.95 ± 1.54	11.57 ± 1.53)	12.09 ± 1.38	$p = 0.9637$
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	163.5 ± 103.8	174.2 ± 62.95	119.4 ± 99.69	106.3 ± 45.22)	108.8 ± 53.76	$p = 0.0184$
SatO <sub>2</sub> (%)	95.53 ± 5.44	97.95 ± 2.52	92.40 ± 9.67	93.57 ± 6.76)	94.59 ± 5.08	$p = 0.0195$
pH	7.36 ± 0.097	7.35 ± 0.096	7.38 ± 0.13	7.37 ± 0.078)	7.37 ± 0.042	$p = 0.0376$
EB (mEq.L <sup>-1</sup> )	-3.4 ± 2.95	-5.59 ± 4.22	-0.95 ± 4.24	-0.85 ± 4.63)	-1.22 ± 3.35	$p < 0.0001$
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq.L <sup>-1</sup> )	22.53 ± 5.38	22.38 ± 7.06	27.2 ± 9.33	23.05 ± 2.91)	23.85 ± 3.27	$p = 0.0158$

Values of  $p < 0.05$  with relation to time, and values of  $p^* < 0.05$  with relation to baseline values

Metabolism is affected in two ways:

- a) Lower hormone synthesis by the thyroid (Wolf-Chaikoff effect) because of thyroid-peroxidase inhibition and consequent blockade of organification (or iodination) of thyroglobulin (substance generator of thyroid hormones in glandular parenchyma);
- b) Lower peripheral conversion of  $T_4$  into  $T_3$  (euthyroid disease) - since iodine excretion is exclusively achieved by renal clearance, this type of intoxication, in addition to impairing neonate and infant renal function (whose glomerular filtration rate is already physiologically decreased), may lead to prolonged thyroid hypofunction<sup>18</sup>. Primary transient hypothyroidism is configured and characterized by significant plasma TSH increase together with decrease in  $T_3$ ,  $T_4$  and their free fractions<sup>12</sup>.

Another aspect to be considered is the interference of drugs. Steroids, used to attenuate CPB-induced inflammatory response, directly reach three metabolic sites: biochemical binding of hormones to carrying proteins (increased free hormones), tissue  $T_4$  conversion, and pituitary TSH secretion decrease, in this case not followed by increased  $T_3$  and  $T_4$ , but by the opposite<sup>12,13</sup>.

Dopamine depresses pituitary activity leading to lower TSH production even after stimulation with exogenous TRH (thyrotrophin release factor), with lab installation of secondary or transient pituitary hypothyroidism<sup>12</sup>.

Heparin releases lipases and, as a consequence, triglycerides hydrolysis into non-esterified free fatty acids, impairing the binding of hormones to plasma proteins<sup>19</sup>. Heparin also prevents the binding of hormones to specific protein sites. Increased blood fatty-acids due to its use, however, seems to be of little relevance in neonate and infant cardiac surgeries<sup>20</sup>. Increased free hormones ( $T_3F$  and  $T_4F$ ) during CPB<sup>21</sup> have been attributed to the administration of sodium bicarbonate which, like heparin, changes the biochemical affinity of hormones to circulating proteins. Possible prolonged metabolic acidosis may also affect intracellular conversion of  $T_4$  into  $T_3$ <sup>22</sup>. Systemic inflammatory response, undesirable event inherent to CPB, interferes with thyroid hormones secretion through the release of immune system chemical mediators. The presence of cytokines during pediatric surgeries has been reviewed by Saatvedt et al.<sup>23</sup> who have observed persistent reverse correlation between serum IL-6 and IL-3 rates. IL-6 and tumor necrosis factor, released during CPB-induced hypoperfusion, possibly due to intestinal bacterial translocation, decrease  $T_3$  generation as from  $T_4$  and decrease serum TSH<sup>24,25</sup> (depressing effect on pituitary). Non-pulsatile blood flow, directly responsible for transient anterior pituitary secreting hypofunction, also affects the hypothalamic-pituitary-thyroid system, decreasing the amount of serum cortisol. Exogenous TSH administration does not increase TSH during CPB, thus establishing one more factor contributing for secondary transient hypothyroidism<sup>26,27</sup>.

$T_3/Ht$  ratio has allowed for the investigation of hemodilution effects, but lowest  $T_3$  concentrations were paradoxically

found after CPB<sup>28</sup>. We have considered a possible influence of inadvertent thyroid hormones administration in the perfusate through blood transfusion, but this was considered irrelevant due to hemodilution<sup>29,30</sup> (half-lives of  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH present in one red-cell concentrate unit are respectively: 1 to 2 days; 8 days and 54 minutes). Proteins scavenging observed in adult surgeries (with the use of Cell Saver), however, has been substantial and also seems to explain the increase in  $T_4F$  after CPB in pediatric surgeries<sup>31</sup>.

Hypothermia activates the hypothalamic-pituitary-thyroid system promoting sympathetic nervous system hyper-reactivity with the release of catecholamines in the plasma<sup>32</sup>. Experimental studies in rats have shown increased plasma TSH 30 minutes after exposure to cold, due to intensive pituitary stimulation with higher TRH production<sup>33</sup>. TRH secretion in these conditions is independent of the amount of TRH previously present in the hypothalamus during normothermic situations<sup>34,35</sup>. Fundamental thyroid metabolic changes in neonates are based on abrupt fetal exposure to the extra-uterine environment, with sudden circulating TSH increase three hours after birth. Chronic exposure to cold is also related to increased  $T_3$  and  $T_4$ <sup>12,13</sup>.

A comparative study with children (1.5 to 13 months) submitted to CPB under normothermia or hypothermia ( $\pm 18^\circ C$ ) has shown major TSH increase in the second group, suggesting that this phenomenon is not restricted to birth, but is a consequence of anterior hypothalamus pre-optic area cooling<sup>36</sup>. The interpretation of  $M_2$  results shows lower  $T_3$  and  $T_4$  rates together with increased TSH, and it should be highlighted that the effects of acute contamination with iodine and of hypothermia were possibly preponderant. This way, in this study, it was observed that neuraxis was not depressed, suggesting that it has actively responded to these factors.

Progressive  $T_3$  and  $T_4$  decrease would not be related to hemodilution effects, since highest Ht and Hb means were found in  $M_4$ . Plasma TSH decrease in  $M_3$  seems to be related to the exposure to hormonal secretion depressing agents, such as dopamine, and/or the release of inflammatory response substances (cytokines). However, even in these two situations, there were lab evidences of "Low  $T_3$  Syndrome".

In our study, cardiac surgery with CPB for congenital heart disease correction in infants has promoted significant changes in  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH behavior during the studied period. This way, there are several etiologies promoting thyroid metabolic changes during pediatric cardiac surgeries. The major cause of intraoperative primary hypothyroidism, surely promoted by acute and massive iodine absorption by the skin as a consequence of the use of anti-septics<sup>16,37</sup>, could have been totally abolished since there are other non-iodinated compounds that are also effective. Cases of reoperation in a short period of time may mean further and even more severe contamination. Excess iodine in the body may lead to prolonged thyroid hypofunction state called Wolff-Chaikoff effect<sup>12-14</sup> (or thyroid peroxidase block), a long time described in adults. This means that during this period, excessive iodine is not incorporated to thyroglobulin molecule present in glandular parenchymal colloidal substance. This organic phe-



nomenon prevents the disproportional production of circulating  $T_3$  and  $T_4$  and consequent systemic metabolic unbalance (hyperthyroidism). Effects of this unbalance in infants are not known, but it is known that it persists while all uptaken and retained iodine in the thyroid is not excreted. Initial result is decreased glandular  $T_3$  and  $T_4$  production with simultaneous serum TSH increase<sup>13,17</sup>.

Some studies have shown that hypothermia is an independent factor promoting, *per se*, expressive pituitary response with increased circulating TSH<sup>32-34</sup>. In this case, this is an additional effect similar to iodine contamination.

There are however other agents during pediatric cardiac surgeries with CPB, which may simultaneously promote transient secondary hypothyroidism (that is, pituitary response depression)<sup>17,29,30</sup>. Among them, few may be abolished or at least attenuated, since they are inherent to intraoperative and anesthetic techniques, such as the use of drugs as steroids, dopamine, heparin, furosemide, sodium bicarbonate, non-pulsatile blood flow and hemodilution<sup>1,8,12,14,19,22,24,27</sup>.

One has to consider, however, that in normal physiological conditions, pituitary responds to massive iodine absorption (with increased TSH production), provided there is no situation maintaining it hypofunctioning, such as those intervening during the perioperative period.

The conclusion, then, is that during infant cardiac surgery, thyroid function is the result of all effects acting sometimes on the direct production of hormones by the gland and increasing circulating TSH (primary hypothyroidism), sometimes on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis decreasing TSH (secondary hypothyroidism)<sup>20</sup>, and sometimes on peripheral thyroid hormones metabolism. These manifestations, if transient, determine the presence of euthyroid disease<sup>13,31</sup>, characterized by reversible but sometimes prolonged thyroid function disorders with extremely relevant postoperative effects<sup>2-5</sup>. In this study it was not possible to investigate the real magnitude of pituitary response to exogenous iodine contamination, although increased serum TSH has prevailed.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Butler J, Rocker GM, Westaby S - Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1993;55:552-559.
- Richmand DA, Molitch ME, O'Donnel TF - Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis: role of nutritional adequacy. *Metabolism*, 1980;29:936-942.
- Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ et al - Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. *Clin Endocrinol*, 1982;16:565-574.
- Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M et al - Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1990;16:91-95.
- Chopra IJ, Hershman JM, Partridge WM et al - Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med*, 1983;98:946-957.
- Mitchell IM, Pollock JC, Jamieson MP et al - The effects of cardiopulmonary bypass on thyroid function in infants weighing less than five kilograms. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;103:800-805.
- Moore R - Preoperative Evaluation and Preparation of the Pediatric Patient with Cardiac Disease, em: Lake CL - Pediatric Cardiac Anesthesia. 3<sup>rd</sup> Ed, Stamford, Appleton & Lange, 1998;95-122.
- Kern FH, Schulman SR, Lawson DS et al - Extracorporeal Circulation and Circulatory Assist Devices in the Pediatric Patient, em: Lake CL - Pediatric Cardiac Anesthesia. 3<sup>rd</sup> Ed, Stamford, Appleton & Lange, 1998;219-957.
- Zuckerberg AL, Deutschman CS, Caballero B - Nutritional and Metabolism in the Critically ill Child with Heart Disease, em: Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ et al - Critical Heart Disease in Infants and Children. St. Louis, Mosby, 1995;415-436.
- Mitchell IM - Liver function after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:284-286.
- Bartalena L - Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev*, 1990;11:47-64.
- Degroot LJ, Larsen PR, Hennemann G - Effects of Drugs, Disease, and other Agents on Thyroid Function; the Nonthyroidal Illness Syndrome, em: Degroot LJ, Larsen PR, Hennemann G - The Thyroid and its Diseases. 6<sup>th</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone, 1996;137-187.
- Wartofsky L, Burman KD - Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev*, 1982;3:164-217.
- Newnham HH, Hamblin PS, Long F et al - Effect of oral furosemide on diagnostic indices of thyroid function. *Clin Endocrinol*, 1987;26:423-431.
- Smerdely P, Lim A, Boyages SC et al - Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet*, 1989;2:661-664.
- Brogan TV, Bratton SL, Lynn AM - Thyroid function in infants following cardiac surgery: comparative effects of iodinated and noniodinated topical antiseptics. *Crit Care Med*, 1997;25:1583-1587.
- Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U et al - Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res*, 1997;41:375-379.
- Mitchell IM, Pollock JC, Jamieson MP et al - Transcutaneous iodine absorption in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 1991;52:1138-1140.
- Majerus PW, Broze Jr GJ, Mitetich JP et al - Drogas Anticoagulantes, Trombolíticas e Anti-Plaquetárias, em: Guilman AG, Rall TW, Nies AS et al - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 2<sup>a</sup> Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991;874-888.
- Mitchell IM - Thyroid function after cardiopulmonary bypass in neonates. *Ann Thorac Surg*, 1995;60:745-747.
- Cooper DK, Novitzky D - Invited letter concerning: Changes in plasma-free thyroid hormones during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;104:526-527.
- Tahirovic HF - Thyroid hormones changes in infants and children with metabolic acidosis. *J Endocrinol Invest*, 1991;14:723-726.
- Saatvedt K, Lindberg H - Depressed thyroid function following paediatric cardiopulmonary bypass: association with interleukin-6 release? *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;30:61-64.
- Savaris N - Resposta imunoinflamatória à circulação extracorpórea: estado atual. *Rev Bras Anestesiologia*, 1998;48:126-136.
- van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM et al - Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;71:1567-1572.
- Taylor KM, Wright GS, Bremner WF et al - Anterior pituitary response to thyrotrophin-releasing hormone during open-heart surgery. *Cardiovasc Res*, 1978;12:114-119.

27. Taylor KM, Wright GS, Bain WH et al - Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III - Response of anterior pituitary gland to thyrotropin-releasing hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978;75:579-584.
28. Reinhardt W, Mocker V, Jockenhovel F et al - Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters. *Horm Res*, 1997;47:1-8.
29. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Billman GF et al - Suppression of the pituitary thyroid axis after cardiopulmonary bypass in the neonate. *Ann Thorac Surg*, 1994;58:1078-1082.
30. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Carter Jr TL et al - Reduction in triiodothyronine levels following modified Fontan procedure. *J Card Surg*, 1994;9:322-331.
31. Holland FW, Brown Jr PS, Weintraub BD et al - Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg*, 1991;52:46-50.
32. Hesslink Jr RL, D'Alesandro MM, Armstrong DW et al - Human cold air habituation is independent of thyroxine and thyrotropin. *J Appl Physiol*, 1992;72:2134-2139.
33. Hefco E, Krulich L, Illner P et al - Effect of acute exposure to cold on the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid system. *Endocrinology*, 1975;97:1185-1195.
34. Rondeel JM, de Greef WJ, Hop WC et al - Effect of cold exposure on the hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone and catecholamines. *Neuroendocrinology*, 1991;54:477-481.
35. Rondeel JM, Klootwijk W, Linkels E et al - Regulation of thyrotropin-releasing hormone in the posterior pituitary. *Neuroendocrinology*, 1995;61:421-429.
36. Wilber JF, Baum D - Elevation of plasma TSH during surgical hypothermia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1970;31:372-375.
37. Gordon CM, Rowitch DH, Mitchell ML et al - Topical iodine and neonatal hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995;149:1336-1339.

## RESUMEN

Cruz PM, Bello CN, Marcial MLB, Auler Jr JOC - Aspectos de la Función Tiroidea en Lactantes Sometidos a Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) relacionase a la enfermedad eutiroides o a la depresión del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. El estado hemodinámico incomún impuesto por la CEC es responsable por diversas alteraciones endócrino-metabólicas, acarreado compleja respuesta inflamatoria sistémica. Esta investigación tuvo como objetivo analizar el comportamiento de la triiodotironina ( $T_3$ ), tetraiodotironina ( $T_4$ ) y tireotrofina (TSH) en lactantes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.*

**MÉTODO:** *Fueron estudiados 15 lactantes. Las muestras de sangre para pesquisa de  $T_3$ ,  $T_4$  y TSH fueron obtenidas en 4 momentos designados:  $M_1$  - después de la inducción de la anestesia;  $M_2$  - después del final de la cirugía;  $M_3$  - 6 horas después del final de la cirugía y  $M_4$  - 24 horas después del  $M_1$ . Para complementar esta investigación, fueron estudiadas las variaciones de los siguientes parámetros: presión arterial media (PAM), temperatura sanguínea central ( $^{\circ}\text{C}$ ), atributos de la oxigenación del tejido y del equilibrio ácido-base ( $M_1$ , CEC,  $M_2$ ,  $M_3$  y  $M_4$ ).*

**RESULTADOS:** *Las medias de edad, peso, altura y superficie corpórea de los pacientes fueron 3,9 meses; 4,708 kg, 0,65 m y 0,3 m<sup>2</sup> respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de  $T_3$  ( $p < 0,0001$ ),  $T_4$  ( $p < 0,0001$ ) y TSH ( $p = 0,0021$ ) variaron significativamente durante el período estudiado, siendo que las de  $T_3$  declinaran progresivamente. Las menores tasas de  $T_3$  y  $T_4$  coincidieron con las mayores de Ht y Hb, descartando los efectos de la hemodilución. Las mayores concentraciones séricas de TSH demostraron la probable reacción del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo a los efectos de la hipotermia y de la absorción maciza por el yodo (uso tópico de soluciones anti-sépticas). Fueron identificados aspectos de la "Síndrome del  $T_3$  bajo" en todos los momentos estudiados.*

**CONCLUSIONES:** *Fueron observadas alteraciones en las concentraciones séricas de  $T_3$ ,  $T_4$  y TSH en lactantes sometidos a la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.*