

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**NÍVEIS DE CORTISOL E DE 17- α -
HIDROXIPROGESTERONA EM RECÉM-NASCIDOS
COM ATÉ 30 SEMANAS DE GESTAÇÃO,
PORTADORES DE HIPOTENSÃO REFRATÁRIA**

PATRÍCIA DE GODOY MARTINS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Porto Alegre, Brasil
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**NÍVEIS DE CORTISOL E DE 17- α -
HIDROXIPROGESTERONA EM RECÉM-NASCIDOS
COM ATÉ 30 SEMANAS DE GESTAÇÃO,
PORTADORES DE HIPOTENSÃO REFRATÁRIA**

PATRÍCIA DE GODOY MARTINS

Orientador: Dr. Renato Soibelman Procianoy

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**Porto Alegre, Brasil
2007**

Ficha Catalográfica

M386n Martins, Patrícia de Godoy

Níveis de cortisol e 17 – a – hidroxiprogesterona, em recém-nascidos menores ou iguais a 30 semanas de gestação, com hipotensão refratária. / Patrícia de Godoy Martins ; orient. Renato Soibelman Procianoy – 2007.

84 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Recém-nascido 2. Hipotensão 3. Hidrocortisona 4. Hidroxiprogesteronas I. Procianoy, Renato Soibelman II. Título.

NLM: WS420

Ao meu esposo, **Fouad**, amigo e companheiro, por compreender os momentos de ausência e me incentivar de forma incansável para que eu atingisse este objetivo.

Agradecimento Especial

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Renato Soibermann Procianoy**, pela oportunidade de realizar esta pesquisa e pela disponibilidade, incentivo e apoio dispensados.

Agradecimentos

- A **Deus**, que se faz tão presente em todos os dias de minha vida.
- Ao meu filho **Felipe**, que ainda no ventre, sofreu com minhas ansiedades e vibrou com as alegrias.
- Ao **André**, meu filho de coração, por compreender e aceitar os momentos em que lhe faltou atenção.
- Aos meus pais, **Luiz** e **Lia**, pelo apoio incondicional e à minha irmã **Christiane**, pelo companheirismo.
- Aos meus **avós** (*In Memoriam*) pelo legado que me deixaram.
- A todos os colegas de trabalho e amigos que souberam compreender e aceitar as dificuldades deste período, em especial ao colega **Arlenio Costa**, pelo apoio incansável na coleta de dados.
- À **Dra. Denise Neves** pelo incentivo para que eu iniciasse esta jornada.
- A toda equipe da Uti Neonatal do HCPA, aos residentes, especialmente às ex-R3 **Dra. Mariana González** e **Dra. Samanta Pitsch Alves**, e plantonistas, pela atenção dispensada.
- Ao **Dr. Renato Fiori** e ao **Dr. Paulo Nader**, pela oportunidade de trabalhar em Neonatologia e incentivo à pesquisa.
- Ao **Prof. Dr. Mário Wagner**, pela atenção dispensada e orientação da análise estatística.
- À funcionária **Patrícia Conceição**, do Laboratório de Patologia Clínica, Unidade de Pesquisa Biomédica, por sua disponibilidade e atenção.
- À **Dra. Eгна Regina Rossato** e à funcionária **Gislaine Ângelo**, do Laboratório de Bioquímica do HCPA, por dedicarem-se incansavelmente a esta pesquisa.
- Aos **pacientes** e seus pais, que oportunizaram esta pesquisa.
- A **todas as pessoas** que, de alguma forma, colaboraram nesse projeto.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Resumo

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4 METODOLOGIA	28
4.1 Critérios de Inclusão	28
4.2 Critérios de Exclusão	28
4.3 Logística	29
4.4 Método para Determinação da Pressão Arterial Média	29
4.5 Método para Determinação de Cortisol e de 17 – α – Hidroprogesterona	30
4.6 Cálculo do Tamanho da Amostra	31
4.7 Análise Estatística	31
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS: Níveis de Cortisol e de 17 – α – Hidroprogesterona em Recém-Nascidos com até 30 Semanas de Gestação, Portadores de Hipotensão Refratária	39
7 ARTIGO EM INGLÊS: Cortisol and 17–Hydroxyprogesterone Levels in Newborn \leq 30 Week’s Gestation with Refractory Hypotension	54
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
dl	Decilitro
HHA	Hipotálamo - Hipófise - Adrenal
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ES	<i>Effect size</i>
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA	<i>Hypothalamic - pituitary - adrenal</i>
IGP	Idade Gestacional Pediátrica
MABP	<i>Mean arterial blood pressure</i>
µg	Micrograma
Ng	Nanograma
NHLBI	<i>National Heart Lung and Blood Institute</i>
17-OHP	17-α-hidroxiprogesterona
PAM	Pressão arterial média
PN	Peso de nascimento
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
SNAPPE-2	<i>Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension</i>
STORCH	Sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirus, herpes
UTIN	Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal
VLBW	<i>Very low birth weight</i>

RESUMO

RESUMO

Objetivo: Avaliar os níveis plasmáticos de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona, nas primeiras 48 horas de vida, em recém-nascidos prematuros com e sem hipotensão refratária.

Método: Foi realizado um estudo prospectivo em todos os recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 2004 a janeiro de 2005. A média da pressão arterial foi verificada a cada quatro horas, durante as primeiras 48 horas de vida. Os níveis séricos de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona foram avaliados com 12 e 36 horas de vida, e os pacientes foram divididos em dois grupos: um com hipotensão refratária e um grupo controle.

Resultados: Os recém-nascidos com hipotensão refratária (n = 15) e o grupo controle (n = 20) foram semelhantes em características como tipo de parto, necessidade de ventilação mecânica, uso pré-natal de corticosteróides, de drogas vasopressoras, de medicações como morfina, fentanil, indometacina profilática, e também média do tempo de coleta das amostras. Os recém-nascidos com hipotensão refratária tiveram níveis de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona semelhantes aos dos controles na coleta com 12 horas de vida ($12,8 \pm 15,9$ vs $15,79 \pm 29,7$ $\mu\text{g/dl}$, p = 0,88; $32,1 \pm 22,9$ vs $23,1 \pm 14,0$ ng/ml, p = 0,36, respectivamente) e com 36 horas ($25,7 \pm 28,9$ x $18,1 \pm 28,6$ $\mu\text{g/dl}$, p = 0,12; $49,7 \pm 44,3$ x $26,6 \pm 17,3$ ng/ml, p = 0,24, respectivamente), embora fossem mais imaturos, de mais baixo peso, mais enfermos, com maiores escores de gravidade neonatal – SNAPPE-2 (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension*), e houvesse maior número de óbitos após 48 horas de vida.

Conclusões: Conforme dados da literatura, recém-nascidos com hipotensão sistêmica refratária apresentam insuficiência adrenal transitória nas primeiras 24 horas de vida.

Em recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas e peso ao nascimento de até 1.250 g, devem ser investigadas outras alternativas para a hipotensão refratária após as primeiras 24 horas de vida.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Com os avanços nos tratamentos utilizados em Obstetrícia e Neonatologia, é crescente o número de recém-nascidos prematuros e de baixo peso admitidos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Esses recém-nascidos exigem um grande investimento e pouco se sabe a respeito de seu prognóstico, principalmente em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor (BARKER e RUTTER, 1996).

O recém-nascido prematuro faz parte de uma população especial para estudos, sendo sua fisiologia ainda pouco conhecida. Recém-nascidos prematuros despertam interesse, principalmente quanto às alterações cardiocirculatórias que ocorrem nesse período tão crítico da vida e ao prognóstico a longo prazo (BOLT e WEISSENBRUCH, 2002).

Há estudos que mostram que alguns desses recém-nascidos irão apresentar, além dos sintomas respiratórios, alterações cardiocirculatórias, como hipotensão arterial sistêmica persistente, modificações do metabolismo da glicose e influência na resposta inflamatória, possivelmente relacionadas à produção deficiente de cortisol (HINGRE *et al.*, 1994; BOLT e WEISSENBRUCH, 2002).

O interesse de se estudar a relação entre cortisol sérico e hipotensão persistente no recém-nascido prematuro e de baixo peso se deve aos escassos conhecimentos sobre as causas e conseqüências da hipotensão arterial persistente nessa população, havendo necessidade de melhor investigação sobre uma possível insuficiência adrenal transitória e imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (DASGUPTA *et al.*, 2003).

Assim sendo, é possível que alguns recém-nascidos prematuros sejam ineficazes em sua capacidade de sintetizar cortisol, o que causaria alterações fisiológicas como a hipotensão arterial, principalmente na primeira semana de vida, alteração no metabolismo da glicose e exacerbação à resposta inflamatória (HEGYI *et al.*, 1996; HUYSMAN *et al.*, 2000).

Com base nessa hipótese, foram avaliados 35 recém-nascidos com idade gestacional pediátrica (IGP) de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 2004 a março de 2005. Foram dosados cortisol sérico e um precursor desse hormônio, a 17 – α – hidroxiprogesterona (17-OHP), e aferida a pressão arterial média (PAM) dos pacientes, através de método indireto, nas primeiras 48 horas de vida.

Os achados na literatura mostraram uma relação estreita entre os níveis de cortisol plasmático e a hipotensão arterial refratária em recém-nascidos de muito baixo peso, sugerindo que apresentem um distúrbio do eixo HHA, com insuficiência adrenal transitória (NG *et al.*, 1997, 2001, 2002).

Em recém-nascidos de muito baixo peso, frequentemente observamos hipotensão arterial persistente, refratária aos tratamentos habituais, nas primeiras 48 horas de vida, podendo estar associada a morbidades do sistema nervoso central, alterações do desenvolvimento e mortalidade (BARKER *et al.*, 1996; BOLT e WEISSENBRUCH, 2002; DANNEVIG *et al.*, 2005).

Estudos recentes têm sugerido que a hipotensão severa refratária à expansão com volume e ao uso de drogas vasoativas, em recém-nascidos de muito baixo peso, pode estar relacionada a uma disfunção do eixo HHA (apud FANAROFF e MARTIN, 2002; DASGUPTA e GILL, 2003).

Os hormônios sintetizados no córtex da supra-renal estão envolvidos na maturação de órgãos e sistemas necessária à vida intra e extra-uterina, sugerindo uma relação mais estreita com a idade gestacional ao nascimento. Isso implicaria na premissa de que os recém-nascidos pré-termo possam ter uma glândula supra-renal com atividade imatura (KORTE *et al.*, 1996).

Estudos anteriores tentaram definir um *status* funcional do córtex da glândula supra-renal, relacionando hipotensão severa e colapso circulatório no período neonatal à insuficiência da mesma (NG *et al.*, 1997; 2001; 2002).

No início da gestação, o eixo HHA é exposto a um *feedback* negativo do cortisol materno, que atravessa livremente a placenta, mas, em torno de 30 a 32 semanas de idade gestacional, haverá um aumento da produção de cortisol pelo feto, reduzindo sua passagem através da placenta. Quando esse processo de maturação é interrompido abruptamente por um nascimento prematuro, ocorre a incapacidade em sintetizar quantidades suficientes de cortisol em resposta aos muitos estressores da vida extra-uterina (JETT *et al.*, 1997; HUYSMAN *et al.*, 2000).

Os recém-nascidos prematuros e de baixo peso formam um grupo especial de pacientes devido à imaturidade no eixo HHA, que resulta numa deficiência na secreção de cortisol, comparados aos recém-nascidos de termo, mesmo em situações de estresse (DANNEVIG *et al.*, 2005).

Em torno de 90% do cortisol circulante está associado a uma globulina de ligação dos corticosteróides e à albumina. Apenas uma pequena quantidade de cortisol circula não ligada no sangue e está livre para interagir com seus receptores, sendo que a meia-vida desse hormônio varia entre 80 e 120 minutos (LARSEN e KRONENBERG, 2003).

Os valores de cortisol no plasma podem oscilar entre 2,3 µg/dl a 19,4 µg/dl em períodos da manhã e tarde, respeitando o ciclo circadiano no adulto.

Durante a vida fetal estima-se que os valores normais de cortisol se encontrem entre $2,1 \pm 1,2 \mu\text{g/dl}$, em fetos com 12 a 24 semanas, e, no cordão umbilical de recém-nascidos a termo, em torno de $6,3 \pm 2,9 \mu\text{g/dl}$. Para prematuros, os valores de referência na literatura, em coletas de sangue periférico, situam-se entre 15 a 20 $\mu\text{g/dl}$ (HINGRE *et al.*, 1994; JETT *et al.*, 1997; HUYSMAN *et al.*, 2000).

A 17-OHP é um precursor direto do cortisol, produzido pelo córtex da supra-renal e pelas gônadas, e a razão entre cortisol e 17-OHP é utilizada como medida indireta da maturidade do córtex adrenal, refletindo a atividade da enzima 21-hidroxilase, envolvida na conversão da 17-OHP (LARSEN e KRONENBERG, 2003).

Os valores descritos na literatura para a 17-OHP em recém-nascidos prematuros e/ou doentes situam-se entre 30 a 40 ng/dl (TAEUSCH e BALLARD, 1998).

- **A Função Adrenal em Recém-Nascidos a Termo e Prematuros**

As glândulas supra-renais situam-se nos pólos superiores de ambos os rins e são compostas de duas partes distintas: a medula e o córtex. As células do córtex adrenal podem ser identificadas a partir de quatro semanas de gestação. As glândulas aumentam de tamanho no início da gestação e, em torno de doze semanas, já estão com tamanho aproximado ao dos rins, envolvendo na metade final da gestação e, principalmente, após o nascimento (BARKER e RUTTER, 1996; DANNEVIG *et al.*, 2005).

O córtex adrenal secreta os corticosteróides. Mais de trinta esteróides foram identificados, mas os três principais grupos de hormônios são os glicocorticóides, os mineralocorticóides e os androgênios. O cortisol é o principal glicocorticóide, exercendo efeitos fisiológicos sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos ácidos graxos e tem importante papel na resposta fisiológica ao estresse. A produção de esteróides é controlada

por um mecanismo de homeostase do eixo HHA (HINGRE *et al.*, 1994; HEGYI *et al.*, 1996; GORDON e FLETCHER, 1999).

- **O Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal**

O eixo HHA é o componente humoral de um integrado sistema neural e endócrino cujas funções são responder às mudanças internas e externas (estressores) na regulação da homeostase (HINGRE *et al.*, 1994). O sistema compreende padrões neuronais ligados à liberação de catecolaminas pela medula da glândula supra-renal e o controle hipotálamo-hipófise de liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), regulando a produção de glicocorticóides no córtex da supra-renal (TAEUSCH e BALLARD, 1998). A liberação de ACTH pela hipófise é primariamente controlada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH). A administração de CRH em humanos provoca imediata liberação de corticotrofina no sangue, seguida por liberação de cortisol, e a administração de glicocorticóides inibe a secreção de corticotrofina e a ação das adrenais. O gatilho para o *feedback* da hipófise é determinado pelo hipotálamo, através da secreção de CRH e vasopressina (HANNA *et al.*, 1993; LARSEN e KRONENBERG, 2003).

O cortisol, secretado pelo córtex adrenal, tem seu padrão normal de síntese regulado por um mecanismo de *feedback* negativo envolvendo a hipófise, pelo ACTH, e o hipotálamo, através do CRH, ou seja, regulado pelo eixo HHA (HUYSMAN *et al.*, 2000).

No início da gestação, o eixo HHA do feto é exposto a um *feedback* negativo do cortisol materno, o qual atravessa livremente a placenta imatura, mas, em torno de 30 a 32 semanas de idade gestacional, há um aumento da produção de cortisol pelo feto, reduzindo a passagem livre através da placenta. O cortisol sintetizado no córtex adrenal é responsável pela maturação de órgãos e sistemas necessária à vida intra e extra-uterina (BOLT e WEISSENBRUCH, 2002; DANNEVIG *et al.*, 2005).

O estresse tem um efeito fisiológico sobre a secreção de ACTH, levando, em minutos, a um aumento de até vinte vezes na secreção de cortisol. O cortisol possui efeitos de *feedback* negativo sobre o hipotálamo, para reduzir a formação do CRH, e sobre a hipófise anterior, diminuindo a formação do ACTH (JEFF *et al.*, 2002).

Estima-se que, próximo ao termo da gestação, aproximadamente 75% do cortisol plasmático é derivado das adrenais fetais. As concentrações de cortisol plasmático diminuem após o nascimento, alcançando o nadir entre 24 e 36 horas de vida e aumentam rapidamente, atingindo níveis iguais ou superiores aos da infância tardia (HEGYI *et al.*, 1996).

No recém-nascido a termo, o córtex adrenal e o eixo HHA são competentes na manutenção hemodinâmica e na resposta ao estresse da fase aguda da doença, à semelhança do que ocorre na população adulta, muito embora não exista um padrão circadiano para liberação do cortisol antes dos três meses de vida (NG *et al.*, 2001).

Alguns estudos sugerem que a função do córtex adrenal pode estar mais estreitamente relacionada à idade gestacional, com implicações para os recém-nascidos prematuros, que podem demonstrar uma imaturidade funcional da glândula, com redução da capacidade secretora em resposta ao estresse, na fase aguda das doenças, podendo refletir-se no aumento da morbidade e da mortalidade (HUYSMAN *et al.*, 2000; BOLT e WEISSENBRUCH, 2002; DANNEVIG *et al.*, 2005).

A imaturidade do eixo HHA em recém-nascidos pré-termo tem sido associada à ocorrência de patologias pulmonares da prematuridade e à instabilidade cardiovascular, mas sua habilidade em regular, sintetizar e secretar o cortisol pode ser de grande importância para a sobrevivência de um prematuro (JEFF *et al.*, 2002; NG *et al.*, 1997; 2002).

Prematuros enfermos, com doença pulmonar crônica, por exemplo, possuem níveis de cortisol surpreendentemente baixos, conforme a gravidade da situação, e alguns estudos e relatos de caso têm mostrado sinais clínicos consistentes de insuficiência adrenal, como a

hipotensão, que respondem à terapêutica com corticosteróide (WATTEMBERG e GERDES, 2001; BOLT e WEISSENBRUCH, 2002).

- **Controle do Estado Hemodinâmico e da Pressão Arterial no Recém-Nascido a Termo e Prematuro**

A aferição da pressão arterial em recém-nascidos é um procedimento de extrema importância e deve fazer parte do exame físico de rotina, principalmente em pacientes internados em Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) (HANNA *et al.*, 1993).

Ainda há muitas controvérsias a respeito do melhor método para medida da pressão arterial em recém-nascidos, principalmente nos gravemente enfermos. Sabe-se que o método mais fidedigno é invasivo, mas o método não-invasivo, oscilatório, tem sido validado para essa população. Muitos estudos têm comparado o método direto com o indireto, na expectativa de melhorar a acurácia deste último (DASGUPTA e GILL, 2003).

Em 1977, o *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Task Force on Blood Pressure Control in Children* definiu pressão arterial normal em crianças e os métodos apropriados para sua aferição, os quais sofreram modificações em 1987 e 1996 (TASK FORCE, 1987; UPDATE TASK FORCE, 1996).

Na prática clínica, esses estudos são de grande relevância porque a monitorização da pressão arterial é utilizada como um marcador da perfusão de órgãos e sistemas, contudo, ainda não existem dados suficientes na literatura para comprovar uma estreita correlação entre pressão arterial e perfusão, principalmente em recém-nascidos prematuros (HEGYI *et al.*, 1996; DASGUPTA e GILL, 2003).

A hipotensão pode ocorrer, mesmo em recém-nascidos saudáveis a termo, nas primeiras 48 horas de vida e acomete em torno de 20% dos prematuros e de baixo peso (com menos de 1.500 g). A relevância clínica em se monitorizar a pressão arterial está no fato de

que a hipotensão pode estar relacionada ao baixo fluxo sanguíneo sistêmico e a seqüelas neurológicas a longo prazo, afetando o desenvolvimento e modificando a morbidade e a mortalidade desses pacientes (DASGUPTA e GILL, 2003).

Não existe uma definição padrão a respeito dos valores patológicos da pressão arterial em recém-nascidos, particularmente nos pré-termo e de baixo peso, uma vez que a pressão varia de acordo com o peso e a idade gestacional e pós-natal. Há estudos que vêm tentando definir as variações normais da pressão arterial no neonato, com algumas definições aceitáveis, mas, na prática clínica, a pressão arterial do recém-nascido é considerada adequada quando o volume urinário e a perfusão periférica estão adequados (ILGELFINGER *et al.*, 1983; UPDATE TASK FORCE, 1996).

- **Mecanismos de Controle da Pressão Arterial**

Existem muitos mecanismos para o controle da pressão arterial.

Mecanismos de ação rápida são os que iniciam sua ação em segundos após a queda da pressão arterial. São três esses mecanismos, todos de controle neural: o de *feedback* barorreceptor, o isquêmico do sistema nervoso central e o quimiorreceptor.

Os mecanismos de ação a longo prazo envolvem pressão arterial, rins e líquidos corporais, dependendo do volume sanguíneo e seus efeitos sobre a pressão arterial e, parcialmente, da função renal através dos sistemas hormonais como o renina-angiotensina-aldosterona (*apud* GUYTON, 1986; LARSEN e KRONENBERG, 2003).

Dentre os sistemas hormonais reguladores da pressão destacam-se:

- 1) *Mecanismo vasoconstritor adrenalina-noradrenalina*: dois hormônios, circulantes em todo o organismo, que causam praticamente os mesmos efeitos sobre o sistema circulatório que o produzido pelo estímulo simpático direto, ou seja, excitam o coração, promovendo a constrição da maioria dos vasos sanguíneos.

2) *Mecanismo vasoconstritor renina-angiotensina*: o hormônio angiotensina II é um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos.

Sempre que há queda da pressão a níveis muito baixos, grandes quantidades desse hormônio aparecem na circulação, provindo de um mecanismo especial onde há liberação da enzima renina pelos rins, sempre que ocorre queda importante da pressão. Durante sua permanência na circulação, a angiotensina II promove vasoconstrição das arteríolas e veias, reduz a excreção de sal e água pelos rins e estimula a secreção de aldosterona pelo córtex da supra-renal, que, por sua vez, também age sobre os rins, reduzindo a excreção de sal e água.

3) *Mecanismo da vasopressina*: hormônio secretado pelo hipotálamo, através da hipófise posterior, que possui efeito direto sobre os vasos sanguíneos, aumentando a resistência arterial periférica e a pressão média de enchimento circulatório, elevando a pressão arterial. A vasopressina é um agente vasoconstritor ainda mais potente que a angiotensina e também exerce um efeito indireto sobre os rins, reduzindo a excreção de água, sendo, por isso, também denominada hormônio antidiurético.

Apesar de esses mecanismos possuírem papéis já bem estabelecidos no controle da pressão arterial, não é possível afirmar que tenham função plena em recém-nascidos, principalmente nos prematuros (*apud* GUYTON, 1986; *apud* AVERY *et al.*, 1999; *apud* FANAROFF e MARTIN, 2002; LARSEN e KRONENBERG, 2003).

- **Manejo da Hipotensão**

Numerosas controvérsias envolvem o manejo da hipotensão, principalmente em prematuros com peso de nascimento inferior a 1.500 g. Existem dificuldades na definição de hipotensão, principalmente em prematuros extremos. Duas são as definições mais aceitas: a primeira é que a PAM seja menor que o percentil 10 para peso, idade gestacional e idade pós-natal, e a segunda é que a PAM seja menor que a idade gestacional em semanas. A segunda

definição deriva da primeira, porque foi observado que o percentil 10 para a PAM é aproximadamente igual à idade gestacional ao nascimento, mas essas definições são válidas somente nas primeiras 48 horas de vida (ILGELFINGER *et al.*, 1983; LEE *et al.*, 1999).

Uma segunda controvérsia diz respeito ao método utilizado na monitorização da pressão arterial. Sabe-se que o método invasivo é o padrão-ouro, mas o oscilométrico, não-invasivo, é o mais utilizado na prática clínica e tem sido objeto de muitos estudos. Em 2002, um trabalho publicado na revista *Pediatrics* comparou as três diferentes medidas de manguito para verificação da pressão arterial recomendadas pelo *Task Force on Blood Pressure Control in Children* em 1977, 1987 e 1996, mostrando que a medida mais fidedigna é a de 1996, que recomenda a utilização de um manguito que cubra 40% da circunferência do braço (JEFF *et al.*, 2002).

Outras controvérsias ainda giram em torno das causas da hipotensão e seus efeitos no prognóstico dos recém-nascidos e do tratamento da hipotensão arterial persistente, ainda muito discutido e, por isso, dependente das preferências pessoais de quem está tratando (KORTE *et al.*, 1996).

Na prática clínica diária são recomendados, para o tratamento da hipotensão, a reposição de volume com cristalóides e/ou colóides, o uso de drogas inotrópicas como dopamina e dobutamina e, para aqueles pacientes que não respondem à administração de volume e aos vasopressores, a administração de glicocorticóides (THORP *et al.*, 2001; WATTEMBERG *et al.*, 2001; KLUCKOW e EVANS, 2002).

- **Inter-Relação da Função Adrenal e Controle da Pressão Arterial**

Durante a primeira semana de vida, pode haver uma variação importante da pressão arterial, mesmo em recém-nascidos a termo e saudáveis, e, em prematuros, ela pode estar ampliada (HINGRE *et al.*, 1994; DANNEVIG *et al.*, 2005). Ainda não são claras, apesar dos

esforços realizados, as causas da hipotensão arterial sistêmica nos recém-nascidos prematuros, mas existe uma possível relação com uma insuficiência transitória da glândula supra-renal e, conseqüentemente, uma produção insuficiente de cortisol nesses pacientes (*apud* FANAROFF e MARTIN, 2002; DASGUPTA e GILL, 2003).

Diversos estudos têm tentado demonstrar uma forte correlação entre a função adrenal e o controle da pressão arterial. Há evidências de que exista uma relação mais estreita entre a função adrenal e a idade gestacional ao nascimento, e a imaturidade do eixo HHA em recém-nascidos prematuros tem sido relacionada à baixa produção de cortisol e conseqüente instabilidade cardiovascular (JETT *et al.*, 1997).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A hipotensão arterial persistente em recém-nascidos prematuros e de baixo peso, apesar de despertar interesse para muitos estudos, ainda não tem suas causas elucidadas.

A hipotensão refratária ao tratamento com reposição de volume e drogas vasoativas pode estar relacionada com a imaturidade do eixo HHA e conseqüente deficiência na produção do cortisol, mesmo em situações de estresse, nesses prematuros.

O fato de não haver um estudo que investigasse os níveis de cortisol plasmático espontâneo e o comportamento da 17-OHP em recém-nascidos de muito baixo peso, com hipotensão persistente, nas primeiras 48 horas de vida, constituiu a motivação para o desenvolvimento deste trabalho.

Como o eixo HHA está envolvido na regulação do cortisol sérico e conseqüente controle da pressão arterial média no recém-nascido, espera-se que haja imaturidade do eixo e alterações do cortisol sérico nas primeiras 48 horas de vida de recém-nascidos prematuros.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar os níveis plasmáticos de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona nas primeiras 48 horas de vida de recém-nascidos de muito baixo peso, com e sem hipertensão refratária.

3.2 Objetivos Específicos

Correlacionar as concentrações plasmáticas de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona com as variações de pressão arterial média obtidas dos recém-nascidos nas primeiras 48 horas de vida.

Correlacionar os níveis plasmáticos de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona com uma possível insuficiência adrenal transitória.

Estabelecer associação entre a gravidade de pacientes e os níveis plasmáticos de cortisol e de 17 – α – hidroxiprogesterona.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

Fizeram parte deste estudo 35 pacientes internados na UTIN do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 01 de março de 2004 a 01 de janeiro de 2005.

4.1 Critério de Inclusão

Recém-nascidos com idade gestacional pediátrica de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g.

4.2 Critérios de Exclusão

Recém-nascidos com necessidade de corticoterapia antes de 48 horas de vida, os portadores de infecções congênitas do grupo STORCH ou com malformações congênitas maiores, principalmente renal e de sistema nervoso central, e os que fossem a óbito nas primeiras 48 horas de vida.

4.3 Logística

Todos os recém-nascidos tinham autorização dos pais ou responsáveis legais para participação no estudo, formalizada através de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação da instituição.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: um composto por 15 recém-nascidos com hipotensão refratária (grupo 1) e outro integrado por 20 pacientes que constituíram os controles (grupo 2).

No período estudado nasceram 40 pacientes que preenchem o critério de participação. Em 2 deles foi feita apenas a primeira coleta por terem falecido nas primeiras 24 horas de vida; 2 pacientes foram perdidos, por não haver possibilidade em se efetuarem as coletas, e 1 foi excluído por apresentar malformações múltiplas.

4.4 Método para Determinação da Pressão Arterial Média

Os recém-nascidos foram acompanhados durante as primeiras 48 horas de vida com controle da PAM, a cada 4 horas, realizada na rotina assistencial. A verificação das medidas de PAM foi feita pelo grupo de enfermagem, através do método oscilométrico, validado para recém-nascidos prematuros (HANNA *et al.*, 1993; DANNEVIG *et al.*, 2005). O sistema de monitorização utilizado foi o Dixtal modelo DX 2010.

Foram considerados hipotensos os que apresentavam uma ou mais medidas de PAM abaixo do valor mínimo normal para a idade gestacional, e normotensos aqueles cujas medidas estavam dentro da faixa de normalidade para a idade gestacional (ILGELFINGER *et al.*, 1983).

Nas verificações da PAM foi utilizado um manguito com largura equivalente a 40% da circunferência da parte mediana do braço, preenchendo todo o perímetro braquial (JEFF *et al.*, 2002). Cada aferição foi repetida três vezes para obtenção da média, conforme preconizado na literatura (TASK FORCE 1987, 1996; JEFF *et al.*, 2002).

4.5 Método de Determinação do Cortisol e da 17 – α – Hidroxiprogesterona

As coletas de material para a determinação dos níveis de cortisol e de 17-OHP foram efetuadas em duplicata, com 12 e 36 horas de vida dos recém-nascidos de ambos os grupos. Todas as amostras foram coletadas no momento em que eram realizados os exames de rotina, respeitando-se um mínimo risco aos pacientes. O volume de sangue coletado foi de 0,5 ml em cada amostra.

As amostras foram centrifugadas, ficando o soro reservado em frascos de Eppendorf e congelado a – 80° C, no laboratório de Patologia Clínica, Unidade de Pesquisa Biomédica do HCPA, para posterior processamento.

Os níveis de cortisol foram determinados por eletroquimioluminescência. O *kit* usado para a dosagem do cortisol foi analisado no Elecsys 2010 da Roche, que se baseia no princípio do teste de competição utilizando um anticorpo policlonal especificamente dirigido contra o cortisol.

O *kit* empregado para a dosagem da 17-OHP foi o ImmuChemm Coated Tube 125/RIA, fabricado por INC Biomedicals, Inc. Diagnostics Division. O princípio do teste se baseia na capacidade do anticorpo em se ligar ao seu antígeno. As formas radioativas e não radioativas do anticorpo competem pelos sítios de ligação nos anticorpos específicos.

Após o término das coletas, foram realizadas as dosagens hormonais no laboratório de bioquímica do HCPA, pela mesma bioquímica e utilizando-se o mesmo *kit*.

4.6 Cálculo do Tamanho da Amostra

A análise estatística dos dados foi realizada para detectar uma diferença padronizada de grande magnitude ($E/S = 1,5$), tendo sido estimado um tamanho de amostra de 12 pacientes para cada grupo, para um α 0,05 e poder de 90%.

4.7 Análise Estatística

Foi realizado um estudo prospectivo observacional controlado, onde os dados foram representados em porcentagem, média e desvio padrão, e, quando houve distribuição assimétrica, foram utilizadas a mediana e a amplitude interquartil (percentil 25 a 75).

Os testes adotados na análise estatística foram: qui-quadrado, teste t de Student, teste de Fisher, ANOVA e correlação de Pearson e Spearman. A análise e o processamento dos dados foram realizados com o auxílio do programa SPSS versão 11.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVERY, G.B.; FLETCHER M. *et al.* Neonatology. 5th ed. Pathophysiology and management of the newborn, p.868-878, 1999.

BARKER, D.P.; RUTTER, N. Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 75, n. 3, p. F187-190, 1996.

BOLT, R.J.; WEISSENBRUCH, M. Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 3, p. 1194-1199, 2002.

BOLT, R.J.; WEISSENBRUCH, M. Maturity of adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age. *Pediatric Research*; v. 52, p. 405-410, 2002.

BOURCHIER, D.; WESTON, P.J. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child*, v. 76, p. F174-F178, 1997.

DANNEVIG, I.; DALE, H.C. *et al.* Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr*, v. 94, n. 2, p. 191-196, 2005.

DASGUPTA, S.J.; GILL A.B. Hypotension in the very low birthweight infant: the old, the new, and the uncertain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 88, p. 450-454, 2003.

EFIRD, M.M.; HEERENS, A.T. *et al.* A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*, v. 25, p. 119-124, 2005.

FANAROFF, A.A.; MARTIN, R.J. Neonatal-perinatal medicine. 7th ed. *Diseases of the Fetus and Infant*, p. 181 and 1448-1449, 2002.

GAISSMAIER, R.E.; POHLANDT, F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr*, v. 134, p. 701-705, 1999.

GOLDSTEIN, R.F.; THOMPSON, R.J. JR *et al.* Influence of acidosis, hypoxemia and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*, v. 95, p. 238-243, 1995.

GORDON, B.A.; FLETCHER, M.A. Neonatology and pathophysiology management of the newborn. 15 ed. Cap. 41, 1999.

GUYTON A.C. Textbook of medical physiology. 6th ed, p. 211-220; 792-803, 1986.

HANNA, C.E.; KEITH, L.D. *et al.* Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 76, n. 2, p. 384-387, 1993.

HEGYI, T.; ANWAR, M. *et al.* Blood pressure ranges in premature infants: II. The first week of life. *Pediatrics*, v. 97, n. 3, p. 336-342, 1996.

HINGRE, R.V.; GROSS, S.J. *et al.* Adrenal steroidogenesis in very low birthweight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 78, n. 2, p. 266-270, 1994.

HUYSMAN, M.W.; HOKKEN-KOELEGA, A.C. *et al.* Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatric Research*, v. 48, p. 629-633, 2000.

ILGELFINGER, J.R.; POWERS, L. *et al.* Blood pressure norms in low birthweight infants: Birth through 4 weeks. *Pediatric Research*, v. 17, p. 319A, 1983.

JEFF, A.C.; LIEH-LAI M.W. *et al.* Discrepancies between direct and indirect blood pressure measurements using various recommendations for arm cuff selection. *Pediatrics*, v. 110, p. 920-923, 2002.

JETT, P.L.; SAMUELS, M.H. *et al.* Variability of plasma cortisol levels in extremely low birthweight infants. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 9, p. 2921-2925, 1997.

KLUCKOW, M.; EVANS, N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*, v. 82, p. 182-187, 2002.

KORTE, C.; STYNE, D. *et al.* Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr*, v. 128, n. 2, p. 257-263, 1996.

LAMBERTS, S.W.J.; BRUINING, H.A. *et al.* Corticosteroid therapy in severe illness. *N Eng J Med*, v. 337, p. 1285-1292, 1997.

LARSEN, P.R.; KRONENBERG, M.D. Williams Textbook of Endocrinology. 10 ed., Caps. 7, 8 e 9, 2003.

LEE, J.; RAJADURAI, V.S. *et al.* Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*, v. 81, p. 168-170, 1999.

MIALL-ALLEN, V.M.; DE VRIES, L.S. *et al.* Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infants of less than 31 weeks gestation. *Pediatrics*, v. 83, p. 657-661, 1989.

MESIANO, S.; JAFFE, R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*, v. 18, p. 378-403, 1997.

NG, P.C.; LAM, C.W.K. *et al.* Pituitary-adrenal response in preterm very low birth weight infants after treatment with antenatal corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 11, p. 3548-3552, 1997.

NG, P.C.; LAM, C.W.K. *et al.* Reference ranges and factors affecting the human corticotrophin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 10, n. 87, p. 4621-4628, 2002.

NG, P.C.; LAM, C.W.K. *et al.* Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v. 84, p. 122-124, 2001.

NG, P.C.; LEE, C.H. *et al.* A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*, v. 117, p. 367-375, 2006.

NG, P.C.; LEE, C.H. *et al.* Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 89, p. F119-F126, 2004.

NUNTNARUMIT, P.; YANG, W. *et al.* Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*, v. 26, p. 981-996, 1999.

PEPE, G.J.; ALBRECHT, E.D. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev*, v. 16, p. 608-648, 1995.

REPORT OF A JOINT WORKING GROUP OF BRITISH ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE AND THE RESEARCH UNIT OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS

Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch of Dis in Child*, v. 67, p. 1221-1227, 1992.

SCOTT, S.M.; WATTERBERG, K.L. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res*, v. 37, p. 112-116, 1995.

SERI, I.; TAN, R. *et al.* Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*, v. 107, p. 1070-1074, 2001.

TAEUSCH, H.W.; BALLARD, R.A. Avery's diseases of the newborn. 7^a ed., p. 1207-1214, 1998.

TASK FORCE ON BLOOD PRESSURE CONTROL IN CHILDREN, NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI), *Pediatrics*, v. 79, p. 1-25, 1987.

THORP, J.A.; JONES, A.M. *et al.* The effect of multidose antenatal bethamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obst Gynecol*, 184, n. 2, p. 196-202, 2001.

UPDATE ON THE 1987 TASK FORCE REPORT ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 98, n. 4, p. 649-658, 1996.

WATKINS, A.M.C.; WEST, C.R. *et al.* Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*, v. 19, p. 103-110, 1989.

WATTEMBERG, K.L.; GERDES, J.S. *et al.* Impaired Glucocorticoid Synthesis in Premature Infants Developing Chronic Lung Disease *Pediatric Research*, 50, p. 190-195, 2001.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**NÍVEIS DE CORTISOL E DE 17 – α –
HIDROXIPROGESTERONA EM RECÉM-NASCIDOS COM
ATÉ 30 SEMANAS DE GESTAÇÃO, PORTADORES DE
HIPOTENSÃO REFRACTÁRIA**

**NÍVEIS DE CORTISOL E DE 17 - α -
HIDROXIPROGESTERONA EM RECÉM-NASCIDOS
COM ATÉ 30 SEMANAS DE GESTAÇÃO,
PORTADORES DE HIPOTENSÃO REFRATÁRIA**

Patrícia de Godoy Martins (1)

Renato Soibelman Procianoy (2)

(1) Médica Neonatologista do Hospital Luterano da ULBRA e do Hospital São Lucas da PUCRS

(2) Professor Titular de Pediatria – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Pesquisador 1 A CNPq

Endereço para correspondência:

Patrícia de Godoy Martins

Rua Barão do Amazonas, 226/204

CEP: 90670-000

Porto Alegre – RS

Telefone: XX (51) 3388 1583

e-mail: patriciagmartins@terra.com.br

RESUMO

Hipotensão refratária é freqüente em recém-nascidos de muito baixo peso e sugere que eles tenham um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) imaturo. O objetivo foi avaliar os níveis basais de cortisol e de 17 – α –hidroxiprogesterona (17-OHP), nas primeiras 36 horas de vida, em recém-nascidos prematuros com e sem hipotensão refratária. Todos os recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 2004 a janeiro de 2005, foram incluídos no estudo. A pressão arterial média foi aferida a cada 4 horas, nas primeiras 48 horas de vida. Os níveis séricos de cortisol e de 17-OHP foram verificados com 12 e 36 horas de vida, e os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, com hipotensão refratária (n = 15) e grupo 2, controle (n = 20). Os grupos foram semelhantes para tipo de parto, necessidade de ventilação mecânica uso pré-natal de corticosteróides, de drogas vasopressoras, de medicações como morfina, fentanil, indometacina profilática e também do tempo médio de coleta das amostras. Embora os recém-nascidos com hipotensão refratária tenham sido mais imaturos e de menor peso ao nascimento, tenha havido maior número de óbitos nas primeiras 48 horas de vida e maior escore SNAPPE-2, seus níveis de cortisol e 17-OHP foram semelhantes aos dos controles, com 12 horas de vida ($12,8 \pm 15,9$ x $15,79 \pm 29,7$ $\mu\text{g/dl}$, $p = 0,88$; $32,1 \pm 22,9$ x $23,1 \pm 14,0$ ng/ml , $p = 0,36$, respectivamente) e com 36 horas ($25,7 \pm 28,9$ x $18,1 \pm 28,6$ $\mu\text{g/dl}$, $p = 0,12$; $49,7 \pm 44,3$ x $26,6 \pm 17,3$ ng/ml , $p = 0,24$, respectivamente).

O aumento do cortisol nos recém-nascidos com hipotensão refratária, 36 horas após o nascimento, foi significativamente maior do que no grupo controle ($p < 0,03$).

Os níveis de cortisol e de 17-OHP foram semelhantes nos dois grupos nas primeiras 36 horas de vida, a despeito do fato de que os recém-nascidos com hipotensão refratária estivessem submetidos a uma condição de muito estresse.

INTRODUÇÃO

Uma proporção significativa de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) pode apresentar hipotensão refratária à expansão com volume e uso de drogas vasopressoras (1, 2). Tem sido observado, em muitos desses pacientes, que, em resposta ao uso de corticosteróides, a pressão arterial se normaliza e se reduz a necessidade do uso de drogas vasoativas (3-7).

Embora Hanna e colaboradores (8) tenham publicado que muitos recém-nascidos pré-termo apresentam resposta normal da hipófise ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ovino e resposta adrenal também normal ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), estudos recentes mostraram que os com hipotensão refratária possuem o eixo HHA imaturo, com resposta diminuída ao teste de estimulação com ACTH, em comparação aos de muito baixo peso, sem hipotensão refratária, no final da primeira semana de vida (1, 2).

Watterberg e colaboradores (9) sugeriram que os RNMBPs têm uma redução na capacidade de sintetizar cortisol e apresentam elevadas concentrações dos precursores como a 17-OHP após o teste de estimulação com o ACTH.

Hipotensão é uma manifestação precoce em RNMBPs, geralmente nas primeiras 48 horas de vida, e está associada com aumento de mortalidade e de morbidades do sistema nervoso central em recém-nascidos prematuros (10-12). Estudos envolvendo o eixo HHA com CRH humano ou ACTH têm sido realizados do quarto ao décimo quinto dias de vida (1, 2, 8, 9). Não existem trabalhos que avaliem o nível sérico de cortisol basal em RNMBPs com e

sem hipotensão refratária num período crítico para a hipotensão refratária, que são as primeiras 48 horas de vida.

A resposta adrenal a uma situação de estresse como a hipotensão arterial severa, resistente ao tratamento com inotrópico, é esperada em RNMBPs com o eixo HHA intacto (13).

O presente estudo foi delineado com a finalidade de avaliar os níveis de cortisol e de 17-OHP sem teste de estimulação do eixo HHA, 12 e 36 horas após o nascimento, em recém-nascidos de muito baixo peso, com e sem hipotensão refratária.

MATERIAL E MÉTODO

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA, tendo sido obtido consentimento informado dos pais ou representantes legais. Trata-se de um estudo prospectivo observacional que incluíram todos os recém-nascidos com idade gestacional pediátrica de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, nascidos no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) entre março de 2004 e janeiro de 2005. Os critérios de exclusão foram à necessidade de corticoterapia nas primeiras 48 horas de vida, infecções congênicas, malformações congênicas maiores e óbito nas primeiras 48 horas de vida.

Todos os pacientes foram acompanhados durante as primeiras 48 horas de vida com controle da pressão arterial média (PAM), a cada 4 horas, a partir da 4^a hora de vida. A enfermagem era cega em relação ao estudo, medindo a PAM por método oscilométrico, com manguito de aproximadamente 45% da circunferência do braço, quando os pacientes estivessem tranqüilos ou dormindo, e foi obtido um valor médio das três medidas, em cada ocasião.

Com 12 e 36 horas de vida, foi obtida de todos os pacientes uma amostra adicional (0,5 ml) para dosagem de cortisol e de 17-OHP. O horário em que o material foi coletado não modifica os resultados obtidos, porque o ritmo circadiano não ocorre em recém-nascidos (1). Não houve punções venosas especialmente para o estudo, as amostras foram obtidas no momento dos exames laboratoriais de rotina.

O sangue foi imediatamente centrifugado, ficando o soro armazenado a -80°C , uma vez que os hormônios foram dosados no final do estudo. Os pacientes foram assistidos por neonatologistas que não estavam envolvidos com o estudo e eram cegos para os níveis de cortisol e de 17-OHP. Como já referido, foi um estudo observacional e os autores não estavam envolvidos no cuidado dos recém-nascidos.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro (grupo 1) formado por recém-nascidos com hipotensão refratária, e com PAM abaixo do limite inferior para a idade gestacional (14, 15) por todo o período do estudo, com sinais de hipoperfusão, como enchimento capilar diminuído, a despeito do uso de expansão volumétrica agressiva (pelo menos 10 ml/kg, três vezes, a cada 30 minutos), e em uso de drogas vasopressoras (dopamina acima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e/ou dobutamina acima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); o segundo (grupo 2) corresponde ao controle, cujos recém-nascidos tinham PAM em torno da variação normal para a idade gestacional ou eram inicialmente hipotensos, mas responderam à expansão com volume e/ou drogas vasopressoras.

O cortisol foi determinado por eletroquimioluminescência, e a análise foi efetuada no modulador analítico E170 Elecsys 1010/2010, da Roche, por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, e a 17-OHP, por método de radioimunoensaio, usando-se o *kit* ImmuChem Coated Tube – 125/RIA, fabricado por INC Biomedicals, Inc. Diagnostics Division, Costa Mesa, Califórnia. Os limites inferiores para detecção foram de 0,036 $\mu\text{g}/\text{dl}$ e 0,1 ng/ml para o cortisol e para a 17-OHP, respectivamente. Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-

ensaio foram 1% e 1,8% para o cortisol e 7,8% e 9,8% para a 17-OHP. A técnica que realizou todas as determinações laboratoriais das amostras era cega para o estudo. As amostras foram sempre coletadas em duplicata.

O cálculo da amostra foi feito para detectar uma diferença padronizada de grande magnitude ($E/S = 1,5$), tendo sido estimado um tamanho de amostra de 12 pacientes para cada grupo, para um $\alpha = 0,05$ e poder de 90%. Foi necessária transformação logarítmica para comparar cortisol e 17-OHP, e foram usados os seguintes testes paramétricos: teste t de Student e análise de variâncias (ANOVA). Testes não paramétricos também foram adotados: teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher. A correlação de Spearman foi calculada para a idade gestacional, para o peso de nascimento e também para o cortisol e a 17-OHP com 12 e 36 horas de vida.

RESULTADOS

Durante o período de estudo, 40 recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, nascidos na instituição, internaram na UTIN do HCPA. Três foram excluídos: um com malformações congênicas múltiplas e dois por terem falecido nas primeiras 24 horas. Dois foram perdidos por não ter sido possível coletar material para análise laboratorial em razão do baixo peso (450 e 505 g). Permaneceram 35 pacientes, que foram analisados em dois grupos: com hipotensão refratária ($n = 15$) e controle ($n = 20$). A hipotensão se manifestou nas primeiras 12 horas de vida. A PAM foi significativamente menor no grupo com hipotensão refratária do que no controle, durante todo o período de estudo. A comparação entre os dois grupos está apresentada na tabela 1. Não houve diferença entre os grupos em relação a tipo de parto, necessidade de ventilação mecânica, uso pré-natal de corticosteróides, de drogas vasopressoras e de medicações como morfina, fentanil e

indometacina profilática. Nenhum paciente, em qualquer dos grupos, teve culturas de sangue ou líquor positivas durante o período de estudo. A média do tempo de coletas foi semelhante nos grupos 1 e 2. As médias das idades gestacionais e dos pesos de nascimento foram menores no grupo com hipotensão refratária em relação ao controle. O *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension* (SNAPPE-2) e o número de óbitos após 48 horas de vida foram significativamente maiores no grupo com hipotensão refratária do que no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito aos níveis de cortisol nas 12 horas e aos de 17-OHP nas 12 e 36 horas de vida. Observou-se um aumento substancial do cortisol, às 36 horas de vida, nos com hipotensão refratária em relação ao grupo controle. Os níveis de cortisol nas 36 horas foram significativamente maiores do que nas 12 horas no grupo com hipotensão refratária. Essa diferença não ocorreu no grupo controle, do mesmo modo que o verificado para a 17-OHP em ambos os grupos. O aumento do cortisol, das 12 para as 36 horas, no grupo com hipotensão refratária, foi significativamente maior do que no grupo controle ($p = 0,03$).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre idade gestacional bem como peso de nascimento, com 12 e 36 horas, tanto para o cortisol como para a 17-OHP.

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo sugerem que os recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, com hipotensão refratária, e os controles apresentam níveis de cortisol semelhantes nas primeiras 12 horas de vida. Embora seja esperado que pacientes doentes e estressados respondam com níveis de cortisol elevados (13), tal fato não ocorreu. Os níveis de cortisol foram semelhantes em ambos os grupos nas 12 horas de vida, ainda que os recém-nascidos com hipotensão refratária tenham sido mais

doentes ou mais prematuros que os controles, demonstrado através do aumento significativo das mortes após 48 horas de vida e por escores SNAPPE-2 mais elevados.

No início da gestação, o cortisol materno atravessa livremente a placenta imatura. No final da gestação, com o metabolismo da placenta maduro, o cortisol materno é oxidado em um metabólito inativo, a cortisona. O *feedback* negativo do cortisol materno diminui, conduzindo ao aumento da síntese fetal. O recém-nascido imaturo tem reduzida capacidade de sintetizar cortisol, acarretando acúmulo de seus precursores, como a 17-OHP (16).

Estudos prévios sugerem que recém-nascidos com muito baixo peso, com hipotensão refratária, têm uma redução na capacidade de sintetizar cortisol (1, 2, 17). Esperava-se encontrar acúmulo de cortisol e seus precursores, especialmente a 17-OHP, entretanto não houve diferença entre os grupos. A ausência dessa diferença pode ser explicada pelo fato de não ter sido realizado teste de estimulação do eixo HHA, como outros autores o fizeram (2, 8, 9), ou pela presença de 17-OHP de origem materna em circulação nos recém-nascidos estudados.

O objetivo do trabalho foi estudar o cortisol espontâneo e o comportamento da 17-OHP nas primeiras 36 horas de vida, em RNMBPs, com hipotensão refratária e compará-los com os controles.

Estudos dos níveis de cortisol em RNMBPs foram realizados após o quarto dia de vida quando ocorre a redução do metabolismo hormonal materno. Entretanto, o período crítico para hipotensão severa, nesses recém-nascidos, são as primeiras 48 horas de vida (18). Não há estudos de acompanhamento dos níveis de cortisol e de 17-OHP, nas primeiras 48 horas de vida, em recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas, com hipotensão refratária. A presente pesquisa mostrou que o cortisol aumenta no segundo dia de vida, em recém-nascidos com hipotensão refratária, provavelmente em resposta a uma situação de muito estresse, mas não é suficiente para manter a pressão normal. A regulação por receptores

adrenérgicos ou a desregulação da síntese de óxido nítrico na hipotensão refratária de recém-nascidos muito prematuros merecem maiores investigações (17).

O estudo ora desenvolvido foi observacional prospectivo controlado. O manejo dos pacientes ficou a cargo de neonatologistas assistentes que não estavam envolvidos no trabalho. Alguns pacientes receberam drogas vasopressoras em razão do retorno venoso diminuído, ainda que não apresentassem hipotensão clínica. No entanto, a prevalência de hipotensão refratária encontrada em nossa população situou-se dentro dos valores esperados. Ng e colaboradores (7) relataram que 30% dos recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional e com peso de nascimento inferior a 1.500 g tiveram hipotensão refratária. O presente trabalho se restringiu a recém-nascidos com peso de nascimento de até 1.250 g e idade gestacional de até 30 semanas, e a prevalência de hipotensão refratária foi de 42%.

O ritmo circadiano não ocorre em recém-nascidos, e os RNMBPs habitualmente apresentam baixo pulso de cortisol plasmático. Por essa razão, uma simples amostra de cortisol é representativa dos níveis plasmáticos por um período de tempo prolongado (19).

A ausência de correlação entre idade gestacional e peso de nascimento do cortisol ou da 17-OHP, com 12 e 36 horas de vida, sugere não haver relação entre maturidade e esses níveis de hormônios em recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas. Segundo Mesiano e Jaffe (20), o córtex adrenal fetal não produziria cortisol a partir do colesterol até próximo das 30 semanas de vida. Após o nascimento, o substrato da placenta não está mais disponível, e os RNMBPs não possuem as enzimas necessárias para a síntese de cortisol, o que pode explicar a ausência de correlação entre maturidade e cortisol e 17-OHP em recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas.

Embora os padrões para o diagnóstico de hipotensão em RNMBPs, nas primeiras 48 horas de vida, estejam baseados em medidas invasivas, o método oscilométrico tem uma correlação maior com a monitorização intra-arterial direta em recém-nascidos, com discreta

superestimação da pressão sanguínea nos de muito baixo peso. Não há um fator de correção para ser utilizado quando a pressão arterial é verificada por método oscilométrico. Para minimizar erros na medida da PAM não invasiva recomenda-se escolher um manguito de tamanho apropriado, aferir a pressão durante o período de sono ou com o recém-nascido tranqüilo e calcular uma média de três medidas (21, 22). Os pacientes desta série com hipotensão refratária apresentaram PAM baixa durante todo o período do estudo, a despeito do uso de expansão com volume e de drogas vasopressoras. Por isso não há dúvidas a respeito do *status* hipotensivo desses recém-nascidos.

Os dados mostraram que os níveis de cortisol e de 17-OHP dos recém-nascidos com idade gestacional de até 30 semanas e peso de nascimento de até 1.250 g, com hipotensão refratária, foram semelhantes aos dos controles nas primeiras 36 horas de vida, apesar do fato de os primeiros estarem submetidos a muitas condições de estresse.

REFERÊNCIAS

1. Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan HIS *et al.* Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 2001; 84:F122-F124.
2. Ng PC, Lee CH, Lam CWK, Ma KC, Fok TF, Chan HIS *et al.* Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F119-F126.
3. Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997; 76:F174-F178.
4. Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:701-705.
5. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; 107:1070-1074.
6. Efirid MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25:119-124.
7. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IHS, Lee AWY, Wong E, *et al.* A double-blind, randomized, controlled study of a “stress dose” of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 117:367-375.
8. Hanna CE, Keith LD, Colasurdo MA, Buffkin DC, Laird MR, Mandel SH, *et al.* Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:384-387.

9. Watterberg KL, Gerdes JS, Cook KL. Impaired synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res* 2001; 50:190-195.
10. Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oechler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95:238-243.
11. Watkins AMC, West CR, Cooke RWI. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989; 19:103-110.
12. Miall-Allen VM, De Vries LS, Dubowitz LMS, Whitelaw AG. Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infants of less than 31 weeks gestation. *Pediatrics* 1989; 83:657-661.
13. Lamberts SWJ, Bruining HA, deJong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Eng J Med* 1997; 337:1285-1292.
14. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F168-F170.
15. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67:1221-1227.
16. Pepe GJ, Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1995; 16:608-648.
17. Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995; 37:112-116.
18. Dasgupta SJ, Gill AB. Hypotension in the very low birthweight infant: the old, the new, and the uncertain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F450-F454.

19. Jett PL, Samuels MH, McDaniel PA, Benda GI, Lafranchi SH, Reynolds JW, *et al.* Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2921-2925.
20. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997; 18:378-403.
21. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*, 1999; 26:981-996.
22. Dannevig I, Dale HC, Liestol K, Lindemann R. Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr* 2005; 94:191-196.

Tabela 1 - Características da população em estudo

	Com Hipotensão Refratária n = 15	Controle n = 20	p
Peso de nascimento (gramas) ^a	690 ± 176	1041 ± 164	< 0,01
Idade gestacional (semanas) ^a	27,02 ± 1,6	29,4 ± 0,8	< 0,01
Cesariana ^b	6 (40%)	5 (25%)	0,47
Ruptura de membranas > 18 horas (n) ^c	12 (80%)	19 (95%)	0,29
Corticosteróide pré-natal (n ^o de doses) ^a	1,3 ± 1,7	1,4 ± 1,7	0,86
Corticosteróide pré-natal (n ^o de pacientes) ^b	5 (33%)	10 (50%)	0,49
Ventilação mecânica (n) ^c	14 (93%)	18 (90%)	0,99
Uso de dopamina (n) ^c	14 (93%)	18 (90%)	0,99
Uso de dobutamina (n) ^b	8 (53%)	5 (25%)	0,16
Uso de morfina (n) ^c	1 (7%)	0 (0%)	0,43
Uso de fentanil (n) ^c	4 (27%)	3 (15%)	0,43
Indometacina profilática (n) ^b	10 (67%)	10 (50%)	0,49
SNAPPE-2 ^a	57,9 ± 21,6	18,4 ± 15,0	< 0,01
Tempo da 1 ^a coleta (horas) ^a	13,2 ± 7,4	13,9 ± 6,5	0,78
Tempo da 2 ^a coleta (horas) ^a	33,3 ± 9,1	33,6 ± 7,5	0,93
Cortisol 12 horas (µg/dl) ^d	12,8 ± 15,9	15,7 ± 29,7	0,88
Cortisol 36 horas (µg/dl) ^d	25,7 ± 28,9	18,1 ± 28,6	0,12
17-α-hidroxiprogesterona 12 horas (ng/ml) ^d	32,1 ± 22,9	23,1 ± 14,0	0,36
17-α-hidroxiprogesterona 36 horas (ng/ml) ^d	49,7 ± 44,3	26,6 ± 17,3	0,24
Óbito após 48 horas (n) ^c	10 (67%)	3 (15%)	0,03

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana (P25-P75)

^a Teste t de Student

^b Teste do qui-quadrado

^c Teste exato de Fisher

^d Transformação logarítmica e ANOVA

Comparação de cortisol 12 e 36 horas no grupo com hipotensão refratária (P < 0,001).

Não há diferença para cortisol 12 e 36 horas no grupo controle e para 17 – α – hidroxiprogesterona 12 e 36 horas no grupo com hipotensão refratária e no grupo controle.

7 ARTIGO EM INGLÊS

**CORTISOL AND 17 - HYDROXYPROGESTERONE LEVELS
IN NEWBORNS \leq 30 WEEKS' GESTATION WITH
REFRACTORY HYPOTENSION RUNNING TITLE:
NEONATAL HYPOTENSION AND CORTISOL LEVELS**

**CORTISOL AND 17 – HYDROXYPROGESTERONE LEVELS IN
NEWBORNS \leq 30 WEEKS' GESTATION WITH REFRACTORY
HYPOTENSION**

Patrícia G. Martins, MD

Renato S. Procianoy, MD, PhD

Departamento de Pediatria, Serviço de Neonatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Renato S. Procianoy

Rua Tobias da Silva 99 conj 302

Porto Alegre, RS 90450-071

Brazil

Phone: 55 (51) 3331 5763

Fax: 55 (51) 3331 2738

e-mail: renatosp@terra.com.br

ABSTRACT

Refractory hypotension is frequent in very low birth weight infants, and it is suggested that they have an immature hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The objective was to evaluate basal cortisol and 17- α -OH-progesterone in the first 36 hours in preterm infants with and without refractory hypotension. All infants ≤ 30 weeks' gestation and birth weight ≤ 1250 grams born at our institution within the period 03/2004 to 1/2005 were included in the study. Mean arterial pressure was measured every four hours during the first 48 hours. Serum cortisol and 17-OH-progesterone were collected at 12 and 36 hours, and patients were divided in refractory hypotensive ($n = 15$) and control ($n = 20$). They were similar in type of delivery, use of prenatal corticosteroid, requirement of mechanical ventilation, use of vasopressor drugs, morphine, fentanyl, prophylactic indomethacin, and mean sample timing. Although refractory hypotensive newborns were more immature, smaller, had more deaths after 48 hours of life and higher SNAPPE-2, their cortisol and 17- α -OH-progesterone levels were similar to controls at 12 hours (12.8 ± 15.9 vs 15.79 ± 29.7 mcg/dL, $p = 0.88$; 32.1 ± 22.9 vs 23.1 ± 14.0 ng/mL, $p = 0.36$, respectively) and at 36 hours (25.7 ± 28.9 vs 18.1 ± 28.6 mcg/dL, $p = 0.12$; 49.7 ± 44.3 vs 26.6 ± 17.3 ng/ml, $p = 0.24$, respectively). The increment of cortisol in refractory hypotensive newborns 36 hours after birth was significantly higher than in controls ($p < 0.03$). Cortisol and 17-OH-progesterone levels were similar in newborns ≤ 30 weeks' gestation and birth weight ≤ 1250 grams with refractory hypotension and controls in the first 36 hours of life, despite the fact that refractory hypotensive neonates were submitted to a very stressful condition.

Key words: hypotension, extremely preterm infant, adrenal insufficiency, cortisol.

INTRODUCTION

A significant proportion of very low birth weight (VLBW) infants may present hypotension that is refractory to both volume expanders and vasopressor drugs (1, 2). It has been shown that in many of them there is a response to the use of corticosteroids, their arterial blood pressure normalizes, and the dose of vasopressor drugs is decreased (3-7).

Although Hanna *et al.* published that very preterm newborn infants have normal pituitary response to ovine CRH and a normal adrenal response to ACTH (8), recent studies showed that those with refractory hypotension have an immature hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and a decreased response to ACTH test in comparison to VLBW infants with no refractory hypotension at the end of the first week of life (1, 2). Watterberg *et al.* also suggested that VLBW infants have a decrease capacity to synthesize cortisol, and present an elevated concentration of cortisol precursors like 17 – α – hydroxyprogesterone (17- α -OH-progesterone) after ACTH stimulation test (9).

Hypotension is an early manifestation in VLBW infants, usually in the first 48 hours of life, and it is associated with increased mortality and central nervous system morbidity in preterm infants (10-12). Studies on HPA axis with hCRH or ACTH in very preterm infants have been done from the fourth to the fifteenth day of life (1, 2, 8, 9). There is no study evaluating basal serum cortisol levels in VLBW infants with and without refractory hypotension in the critical period for refractory hypotension, the first 48 hours of life. An adrenal response to a stressful situation like severe arterial hypotension resistant to inotrope treatment is expected in VLBW infants with intact HPA axis (13).

We performed this study in order to evaluate cortisol and 17- α -OH-progesterone levels without any HPA axis stimulation test, 12 and 36 hours after birth in VLBW infants with and without refractory hypotension.

METHODS

The study protocol was approved by the Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre and informed consent was obtained from patient's parents or guardians.

We conducted a prospective observational study that included all neonates with gestational age ≤ 30 weeks and birth weight ≤ 1250 grams delivered at the obstetric Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, admitted to the neonatal intensive care unit between March 2004 and January 2005. The exclusion criteria were use of corticosteroids in the first 48 hours of life, congenital infections, major congenital malformations, and death in the first 48 hours of life.

Newborns were followed for the first 48 hours of life, starting at 4 hours of age, having their mean arterial blood pressure (MABP) measured each four hours. Nurses that were blind to the study measured MABP by oscillometric method with the arm cuff width approximately 45% of the upper arm circumference, during quiet or sleep state. An average of three measurements was obtained each time.

At 12 and 36 hours all newborns had one additional blood sample (0.5 ml) collected for cortisol and 17- α -OH-progesterone measurements. The hour at which the sample is collected does not modify the results obtained because circadian rhythm does not appear in the newborn infant. There were no venous puncture performed just for the study, the samples were collected at the moment of routine laboratory exams. Blood was immediately centrifuged and the serum was stored at -80° C because the hormones were measured after the end of the

study. Patients were assisted by their neonatologists that were not involved in the study, and were blind to cortisol and 17- α -OH-progesterone levels. It was an observational study, and the authors were not involved in the care of the newborns.

Newborns were divided in two groups: refractory hypotensive – newborns that kept MABP below the lower limit for their gestational ages (14, 15) for the whole study period with signs of hypoperfusion like poor capillary return despite the use of aggressive volume expansion (at least 10 ml/kg three times over 30 minutes) and vasopressor drugs (dopamine up to 20 mcg/kg/min and/or dobutamine up to 20 mcg/kg/min); and control – either newborns with MABP within normal range for their gestational ages or hypotensive that responded to the use of volume expansion and/or vasopressor drugs.

Cortisol was measured by ECLIA, using the Elecsys 1010/2010/Modular Analytics E170 by Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, and 17- α -OH-progesterone by radioimmunoassay, using the ImmunoChem Coated Tube-125/RIA by INC Biomedicals, Inc, Diagnostics Division, Costa Mesa, California. The detection lower limits were 0.036 mcg/dL and for 0.1 ng/mL for cortisol and 17- α -OH-progesterone respectively. Intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 1% and 1.8% for cortisol, and 7.8% and 9.8% for 17- α -OH-progesterone. The person who did all laboratory determinations was blind to the study. All samples were tested in duplicate.

Sample size of 12 patients in each group was figured out based on an effect size of 1.5, significance level of 0.05 and power of 0.9. Since logarithmic transformation was used for comparison of cortisol and 17- α -OH-progesterone, we could use the following parametric tests: Student t test, and analysis of variance (ANOVA). Chi-square and Fischer's exact test were also utilized. Spearman correlation was calculated for gestational age as well as birth weight and cortisol at 12 and 36 hours and for gestational age as well as birth weight and 17- α -OH-progesterone at 12 and 36 hours.

RESULTS

During the study period 40 newborns with gestational age ≤ 30 weeks and birth weight ≤ 1250 grams were delivered at our institution. Three were excluded: one with major multiple congenital malformations and two died in the first 24 hours. Two were lost (birth weights 450 and 505 grams) because it was impossible to collect blood samples for laboratory analysis. Therefore 35 patients were analyzed in refractory hypotensive ($n = 15$) and control ($n = 20$) groups. Hypotension was manifested within the first 12 hours. MABP was significantly lower in refractory hypotensive than in control group during the whole study period.

Comparison between both groups is shown in Table 1. There was no difference between both groups in respect to type of birth, prenatal corticosteroid use, mechanical ventilation requirement, and use of vasopressor drugs, morphine, fentanyl and prophylactic indomethacin. None patient in both groups had positive blood and/or CSF cultures during the study period. The mean sample timings were similar in both groups. Mean gestational ages and birth weights were lower in refractory hypotensive than in control group. SNAPPE-2 and number of death after 48 hours of life were significantly higher in refractory hypotensive than in control group. There were no significant differences between both groups in respect to cortisol at 12 hours and 17- α -OH-progesterone levels at 12 and 36 hours. There was a trend for higher cortisol at 36 hours in refractory hypotensive newborns than in controls. Cortisol level at 36 hours was significantly higher than at 12 hours in refractory hypotensive group. This difference was not present in control group, neither for 17- α -OH-progesterone in both groups. The increment of cortisol from 12 to 36 hours in refractory hypotensive was significantly higher than in control group ($p = 0.03$).

There were no statistically significant correlations between gestational age as well as birth weight and cortisol at 12 and 36 hours and between gestational age as well as birth weight and 17- α -OH-progesterone at 12 and 36 hours.

DISCUSSION

The results of this study suggest that newborns ≤ 30 weeks' gestation and birth weight ≤ 1250 grams with refractory hypotension and controls present similar levels of cortisol at 12 hours of life. It was expected that sick, stressed patients responded with increased cortisol levels (13). That did not occur; cortisol levels were similar in both groups at 12 hours of life, even though refractory hypotensive neonates were sicker than the controls, demonstrated by significant increased number of deaths after 48 hours of life and higher SNAPPE-2 scores.

Early in gestation, maternal cortisol freely crosses through an immature placenta. Later in gestation, as placenta metabolism matures, maternal cortisol is oxidized to its inactive metabolite, cortisone. The negative feedback from maternal cortisol decreases, leading to increased fetal synthesis. If the immature newborn has a lack capacity to synthesize cortisol, accumulation of cortisol precursors like 17- α -OH-progesterone occurs (16).

Previous studies suggested that VLBW infants with refractory hypotension have a decrease capacity to synthesize cortisol (1, 2, 17). Therefore, we expected to find accumulation of cortisol precursors, especially 17- α -OH-progesterone; however there was no difference between both groups. The lack of difference may be explained by the fact we did not perform HPA stimulation tests like previous authors (2, 8, 9) or because there was 17- α -OH-progesterone from maternal origin in circulation in the studied newborns. Our objective was to study spontaneous cortisol and 17- α -OH-progesterone behavior in the first 36 hours in refractory hypotensive very low birth weight infants and compare them to controls.

Studies on cortisol levels in VLBW infants were performed after the fourth day of life to allow maternal hormones to be metabolized. However, the critical period for severe hypotension in VLBW infants is the first 48 hours (18). There is no study following cortisol and 17- α -OH-progesterone levels in the first 48 hours in refractory hypotensive newborns ≤ 30 weeks' gestation. Our study showed that there was a cortisol increment in the second day of life in refractory hypotensive neonates, probably in response to the high stress situation, but that was not enough to keep a normal blood pressure. Adrenergic receptors down regulation or nitric oxide synthesis deregulation in refractory hypotensive very preterm infants deserve some investigation.

We performed an observational non-controlled study. Management of the patients was in charge of the attending neonatologists that were not involved in the study. Some patients received vasopressor drugs because of poor capillary return even though they did not present clinical hypotension. However, the prevalence of refractory hypotension found in our population was within the expected values. Ng *et al.* (7) reported that 30% of newborn infants < 32 weeks' gestation and birth weight < 1500 grams had refractory hypotension. Our study was restricted to infants with birth weight ≤ 1250 grams and gestational age ≤ 30 weeks, and the prevalence of refractory hypotension was 42%.

Circadian rhythm does not appear in the newborn infant, and VLBW infants show little pulsatility in their plasma cortisol over time. Therefore, a single random plasma cortisol level is representative of the plasma cortisol levels over a prolonged period of time (19).

Absence of a significant correlation between gestational age and birth weight with either cortisol at 12 and 36 hours of life or 17- α -OH-progesterone at 12 and 36 hours of life suggests that there is no relationship between newborn maturity and those hormones levels in neonates ≤ 30 weeks' gestation. Mesiano and Jaffe suggested that the human fetal adrenal cortex does not produce cortisol *de novo* from cholesterol until around 30 weeks gestation (20). After

birth, placental substrate was not available anymore, and the very low birth weight infant will not have enzymes required for *de novo* cortisol synthesis. This may explain no correlation between maturity and cortisol and 17- α -OH-progesterone in infants with gestational age ≤ 30 weeks.

Although the standards for diagnosis of hypotension in VLBW infants in the first 48 hours of life are based on invasive measurements, oscillometric method has a high correlation with direct intra-arterial monitoring in neonates, with a slight overestimation of blood pressure in VLBW infants. There is no correction factor to be utilized when arterial blood pressure is measured by oscillometric method. In order to minimize errors in noninvasive MABP measurement is suggested to choose an appropriate size cuff, obtain blood pressure during quiet or sleep state, and obtain an average of three measurements (21, 22). Our refractory hypotensive patients presented low MABP the whole study period despite use of volume expansion and vasopressor drugs. Therefore, there is no doubt about the hypotensive status of those neonates.

Our data showed that cortisol and 17-OH-progesterone levels were similar in newborns ≤ 30 weeks' gestation and birth weight ≤ 1250 grams with refractory hypotension and controls in the first 36 hours of life, despite the fact that refractory hypotensive neonates were submitted to a very stressful condition.

Acknowledgements

This study was supported by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE-HCPA) grant.

We thank Prof. Dr. Mario Wagner for assistance with the statistical analysis.

REFERENCES

1. Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan HIS *et al.* Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 2001; 84:F122-F124.
2. Ng PC, Lee CH, Lam CWK, Ma KC, Fok TF, Chan HIS *et al.* Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F119-F126.
3. Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1997; 76:F174-F178.
4. Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:701-705.
5. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; 107:1070-1074.
6. Efirid MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25:119-124.
7. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IHS, Lee AWY, Wong E, *et al.* A double-blind, randomized, controlled study of a “stress dose” of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 117:367-375.
8. Hanna CE, Keith LD, Colasurdo MA, Buffkin DC, Laird MR, Mandel SH, *et al.* Hypothalamic pituitary adrenal function in the extremely low birth weight infant. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:384-387.

9. Watterberg KL, Gerdes JS, Cook KL. Impaired synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res* 2001; 50:190-195.
10. Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oechler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995; 95:238-243.
11. Watkins AMC, West CR, Cooke RWI. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989; 19:103-110.
12. Miall-Allen VM, De Vries LS, Dubowitz LMS, Whitelaw AG. Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infants of less than 31 weeks gestation. *Pediatrics* 1989; 83:657-661.
13. Lamberts SWJ, Bruining HA, deJong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Eng J Med* 1997; 337:1285-1292.
14. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F168-F170.
15. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67:1221-1227.
16. Pepe GJ, Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1995; 16:608-648.
17. Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995; 37:112-116.
18. Dasgupta SJ, Gill AB. Hypotension in the very low birthweight infant: the old, the new, and the uncertain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F450-F454.

19. Jett PL, Samuels MH, McDaniel PA, Benda GI, Lafranchi SH, Reynolds JW, *et al.* Variability of plasma cortisol levels in extremely low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2921-2925.
20. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997; 18:378-403.
21. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*, 1999; 26:981-996.
22. Dannevig I, Dale HC, Liestol K, Lindemann R. Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr* 2005; 94:191-196.

Table 1 - Characteristics of the study population

	Refractory hypotensive n = 15	Control n = 20	P
Birth weight (grams) ^a	690 ± 176	1041 ± 164	< 0.01
Gestational Age (weeks) ^a	27.02 ± 1.6	29.4 ± 0.8	< 0.01
Cesarean-section ^b	6 (40%)	5 (25%)	0.47
Rupture of membranes > 18 hours (n) ^c	12 (80%)	19 (95%)	0.29
Prenatal corticosteroid (number of doses) ^a	1.3 ± 1.7	1.4 ± 1.7	0.86
Prenatal corticosteroid (number of patients) ^b	5 (33%)	10 (50%)	0.49
Mechanical ventilation (n) ^c	14 (93%)	18 (90%)	0.99
Use of dopamine (n) ^c	14 (93%)	18 (90%)	0.99
Use of dobutamine (n) ^b	8 (53%)	5 (25%)	0.16
Use of morphine (n) ^c	1 (7%)	0 (0%)	0.43
Use of fentanyl (n) ^c	4 (27%)	3 (15%)	0.43
Prophylactic indomethacin (n) ^b	10 (67%)	10 (50%)	0.49
SNAPPE-2 ^a	57.9 ± 21.6	18.4 ± 15.0	< 0.01
First sample timing (hours) ^a	13.2 ± 7.4	13.9 ± 6.5	0.78
Second sample timing (hours) ^a	33.3 ± 9.1	33.6 ± 7.5	0.93
Cortisol 12 hours (mcg/dL) ^d	12.8 ± 15.9	15.7 ± 29.7	0.88
Cortisol 36 hours (mcg/dL) ^d	25.7 ± 28.9	18.1 ± 28.6	0.12
17- α -OH-progesterone 12 hours (ng/mL) ^d	32.1 ± 22.9	23.1 ± 14.0	0.36
17- α -OH-progesterone 36 hours (ng/mL) ^d	49.7 ± 44.3	26.6 ± 17.3	0.24
Death after 48 hours (n) ^c	10 (67%)	3 (15%)	0.03

Values expressed as Mean ± standard deviation or median (P25-P75)

^a Student t test

^b Chi square test

^c Fisher's exact test

^d logarithmic transformation and ANOVA

Comparison of Cortisol 12 and 36 hours in refractory hypotensive group ($P < 0.001$). No difference comparison in cortisol 12 and 36 hours in control group, and 17- α -OH-progesterone 12 and 36 hours in refractory hypotensive and control groups.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo visou avaliar a correlação entre hipotensão arterial persistente, nas primeiras 36 horas de vida, com os níveis séricos de cortisol e de 17-OHP em recém-nascidos prematuros e de baixo peso internados em UTIN.

Ainda faltam dados para comprovar que os RNMBPs e prematuros que internam em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal por períodos prolongados, evoluindo com doença pulmonar crônica e que necessitam de suplementação de oxigênio por tempo prolongado, bem como nutrição parenteral prolongada, têm sua evolução clínica diretamente relacionada à resposta de produção do cortisol.

Muitos fatores têm sido implicados à gravidade das doenças da prematuridade e ainda não estão bem estabelecidos como causa ou consequência das mesmas. A hipotensão, em particular, preocupa os neonatologistas porque parece ter uma íntima relação com pior prognóstico neurológico e do desenvolvimento em geral.

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que, nos prematuros com até 30 semanas e peso de até 1.250 g, internados no HCPA, no período de março de 2004 a março de 2005, não foi possível identificar a existência de correlação entre hipotensão e baixos níveis de cortisol no plasma. No entanto, os pacientes mais graves foram os que apresentaram níveis de cortisol mais elevados nas primeiras 36 horas de vida, contrariando a hipótese de insuficiência adrenal transitória.

A prevalência de hipotensão refratária na população avaliada se encontrou dentro dos valores referidos na literatura. Os pacientes com hipotensão refratária mantiveram-se hipotensos durante todo o período do estudo apesar do tratamento com expansão volumétrica e uso de drogas vasoativas.

Em um primeiro momento, pareceu haver uma correlação de magnitude moderada entre os dois grupos ($p = 0,048$), que se dissipou na análise em conjunto. Não se observou também correlação da PAM com a 17-OHP nem como com o cortisol.

Os níveis de cortisol e 17-OHP foram semelhantes nos recém-nascidos avaliados, nas primeiras 36 horas de vida, mesmo que submetidos a diferentes níveis de estresse.

Foi avaliado também nos dois grupos o uso de corticosteróide pré-parto, de ventilação mecânica, antibióticos, drogas vasoativas, morfina e fentanil, que não mostraram influência significativa na PAM, em qualquer dos grupos.

Foi possível demonstrar que a pressão arterial média sofre influência do peso de nascimento e da idade gestacional pediátrica desses recém-nascidos e se pode afirmar que, à medida que aumentam o peso e a idade gestacional pediátrica, se eleva a PAM nos grupos estudados. Foi possível também inferir que a hipotensão refratária nesses recém-nascidos se deve à imaturidade do eixo HHA.

ANEXOS

ANEXO I

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A equipe da UTI Neonatal do Hospital Clínicas de Porto Alegre está realizando um estudo para tentar identificar fatores que podem estar associados à gravidade do estado de saúde de seu(sua) filho(a) prematuro(a) e que poderão ajudar no tratamento de futuros bebês como o seu.

Todos os bebês prematuros muito pequenos necessitam de cuidados em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal e realizam diversos exames e procedimentos durante o período de internação. Esses exames ajudam no tratamento desses bebês.

Gostaríamos de poder contar com a participação de seu bebê neste estudo e, por isso, informamos que será necessário coletar uma pequena quantidade de sangue (0,5 ml) uma vez ao dia, nos dois primeiros dias de vida, para que possamos identificar fatores que possam estar alterando o estado de saúde do bebê.

Não será feita nenhuma punção no recém-nascido especialmente para coletar material para a pesquisa. Quando seu bebê necessitar realizar exames de rotina, serão então retirados mais 0,5 ml de sangue apenas duas vezes (no primeiro e no segundo dias de vida).

Você não é obrigado a consentir que seu bebê participe deste estudo e também deve estar à vontade para voltar atrás em sua decisão e retirar seu bebê do estudo quando achar conveniente, sem que isso altere o tratamento de seu(sua) filho(a).

Como pesquisador responsável pelo estudo, me comprometo a prestar esclarecimentos informando sobre o andamento e resultados do mesmo. Comprometo-me também a manter em sigilo informações que estejam relacionadas aos bebês e seus familiares.

Eu _____

Declaro que fui informado(a) de forma clara e objetiva sobre a pesquisa para a qual autorizo a participação de meu(minha) filho(a) e dos benefícios que poderão ser obtidos futuramente com a pesquisa. Também me foi esclarecido que poderei retirá-lo(a) do estudo a qualquer momento, se assim o desejar.

Porto Alegre, ___ de _____ de _____ .

Nome: _____

Assinatura: _____

Testemunha: _____

Pesquisador responsável: Dr. Renato S. Procianoy - Telefone de contato: (51) 3316 8794

Assinatura: _____

Pesquisador executor: Patrícia de Godoy Martins - Telefone de contato: (51) 9989 0926

Assinatura: _____

ANEXO II**DOSAGEM DE CORTISOL E DE 17 – α – HIHROXIPROGESTERONA
PROTOCOLO DE PESQUISA – HCPA**

Nome: _____ Prontuário: _____

Sexo: () M () F IGP (Ballard): _____ PN: _____ g

Apgar: (1'): _____ (5'): _____ SNAPPE – 2 _____

Parto: () cesárea () vaginal

Hemorragia anteparto: () sim () não

Bolsa rota > 24h: () sim () não

Corticosteróide pré-parto: () sim () não

Nº doses corticosteróide: () 1 – 2 () > 2

Última dose pré-parto: () < 7d () > 7d

Doença pulmonar: () sim () não

Suporte ventilatório: () não VM: () CPAP: ()

Oxigênio: () 21% () > 21%

Bilirrubina total: () até 4,9 mg/dl () > 4,9 mg/dl

Infecção: presumível () confirmada ()

Valores da PAM: Dosagens de cortisol:

4 horas _____ 1^a: _____ hv: _____

8 horas _____ valor da PAM: _____

12 horas _____ 2^a: _____ hv: _____

16 horas _____ valor da PAM: _____

20 horas _____

24 horas _____ Dosagens de 17- α -hidroxiprogesterona28 horas _____ 1^a: _____ hv: _____

32 horas _____ valor da PAM: _____

36 horas _____ 2^a: _____ hv: _____

40 horas _____ valor da PAM: _____

44 horas _____

48 horas _____

ANEXO III

Grupo I – Hipotensos

PAC	PAM 4h	PAM 8h	PAM 12h	PAM 16h	PAM 20h	PAM 24h	PAM 28h	PAM 32h	PAM 36h	PAM 40h	PAM 44h	PAM 48h
1	12	16	15	23	15	16	18	20	17	19	19	20
2	12	12	13	15	15	20	14	13	15	16	17	16
3	15	16	16	17	22	20	19	18	18	19	19	20
4	25	14	14	15	16	16	16	17	20	22	18	18
5	12	22	14	13	14	16	18	20	19	19	20	20
6	12	12	12	13	13	14	13	15	18	20	20	18
7	16	18	18	29	18	17	17	18	18	32	20	20
8	15	14	14	13	14	15	16	16	17	17	18	19
9	32	12	15	16	15	18	18	19	18	20	19	20
10	15	13	16	12	15	14	13	15	16	18	18	19
11	24	13	13	12	15	16	17	18	18	19	20	20
12	15	18	20	16	16	22	20	18	15	16	23	23
13	12	13	14	14	16	14	13	14	15	26	25	16
14	15	14	13	12	12	13	14	15	16	17	17	18
15	20	21	22	18	20	23	25	22	23	25	26	28

ANEXO IV

Grupo I – Hipotensos

PAC	SEXO (m = 1)	IGP (sem)	PN (g)	TIPAR*	BR*	CORT (doses)	VM (sim = 1)	APGAR 1/5	HMC (+ = 1)	ÓBITO (sim = 1)	SNP 2 (escore)
1	2	28	510	1	1	4	1	1/8	2	2	47
2	2	27	505	1	1	0	1	3/6	2	1	71
3	1	27	610	1	1	0	1	5/8	2	1	79
4	2	25	620	2	1	3	1	2/2	2	1	71
5	2	27	810	2	1	0	1	7/9	2	2	15
6	2	27	730	2	1	0	1	3/8	2	2	37
7	1	29	645	2	2	2	1	0/6	2	2	52
8	1	26	505	1	1	0	1	3/4	2	2	98
9	1	27	610	2	1	0	1	1/5	2	2	65
10	1	30	640	2	1	0	1	5/7	2	2	45
11	2	26	1.035	1	2	4	1	1/7	2	1	54
12	1	28	925	1	1	4	1	6/7	2	2	90
13	2	26	575	2	2	0	1	1/6	2	1	43
14	2	25	625	2	1	0	1	1/4	2	1	57
15	2	30	1.010	2	1	2	2	7/9	2	2	44

* TIPAR: vaginal = 1 cesáreo = 2

* BR: < 24h = 1 >24h = 2

ANEXO V

Grupo I – Hipotensos

PAC	ATB (sim = 1)	DOPA (sim = 1)	DOBU (sim = 1)	MORF (sim = 1)	FENTA (sim = 1)	INDO (sim = 1)
1	1	1	2	2	2	1
2	1	1	1	2	1	1
3	1	1	1	2	1	1
4	1	1	1	2	2	1
5	1	1	2	2	2	2
6	1	1	2	2	2	2
7	1	1	2	2	2	1
8	1	1	1	2	2	1
9	1	1	1	2	2	2
10	1	1	2	2	2	1
11	1	1	1	2	1	1
12	1	1	2	2	2	2
13	1	1	1	2	2	1
14	1	1	1	1	1	1
15	1	2	2	2	2	2

ANEXO VI**Grupo I – Hipotensos**

PAC	CORTISOL 1 (µg/dl)	CORTISOL 2 (µg/dl)	17 – OH 1 (ng/ml)	17 - OH 2 (ng/ml)	TEMPO 1 (horas)	TEMPO 2 (horas)
1	2,5	7,95	11,38	32,8	12	32
2	30,42	29,68	62,1	103,2	18	35
3	2,78	15,37	41,7	102,5	20	44
4	7,15	6,71	90,9	155,5	8	26
5	2,06	11,87	24,3	94,4	4	24
6	1,69	3,06	27,9	43,4	4	24
7	23,85	18,33	51,3	10,75	8	28
8	15,73	20,97	36,8	54,6	12	32
9	5,1	14,2	26	42,7	24	48
10	3,11	19,69	16,26	38,7	16	28
11	61,26	113	42,3	16,37	24	46
12	7,93	9,82	10,99	12,34	8	18
13	14,75	70,37	11,01	17,48	4	32
14	8,41	27,67	18,7	10,26	24	43
15	5,39	16,82	8,94	10,55	12	40

ANEXO VII

Grupo II Controles

PAC	PAM 4h	PAM 8h	PAM 12h	PAM 16h	PAM 20h	PAM 24h	PAM 28h	PAM 32h	PAM 36h	PAM 40h	PAM 44h	PAM 48h
1	42	44	46	46	50	52	56	54	54	56	58	62
2	47	45	42	36	35	34	34	33	34	35	36	36
3	46	52	36	40	42	44	46	44	42	40	48	42
4	44	73	50	35	38	43	45	42	39	43	42	44
5	22	36	40	46	38	40	43	45	42	38	49	50
6	35	41	36	46	53	54	48	39	36	40	44	42
7	72	75	73	68	53	51	48	46	44	39	42	45
8	73	75	62	65	60	54	54	45	43	48	50	43
9	94	56	52	54	52	56	62	54	56	52	51	52
10	32	36	38	42	40	39	40	40	38	42	40	39
11	43	42	40	46	43	41	39	38	40	42	44	44
12	52	53	50	48	48	46	53	51	49	46	44	48
13	42	40	43	40	42	42	44	44	44	43	42	42
14	75	76	48	45	48	52	46	44	48	42	46	44
15	26	28	30	28	30	32	31	33	35	34	34	35
16	48	50	52	54	54	52	53	55	56	54	55	56
17	40	42	42	41	40	39	39	41	42	44	44	44
18	34	45	46	46	44	44	46	48	50	52	52	54
19	46	48	49	47	48	45	47	48	50	52	51	50
20	43	38	42	42	43	44	45	45	44	46	44	44

ANEXOS VIII

Grupo II – Controles

PAC	SEXO (m = 1)	IGP (sem)	PN (g)	TIPAR*	BR*	CORT (doses)	VM (sim = 1)	APGAR 1/5	HMC (+ = 1)	ÓBITO (sim = 1)	SNP 2 (escore)
1	2	30	1.130	1	1	0	2	2/6	2	2	31
2	2	30	1.230	2	1	4	1	8/9	2	2	0
3	2	30	865	2	1	2	1	7/9	2	2	25
4	2	30	1.170	1	1	0	1	1/5	2	2	35
5	1	29	1.065	2	1	0	1	1/7	2	2	20
6	1	29	975	2	1	0	1	6/9	2	2	10
7	1	29	935	2	1	4	1	5/8	2	2	30
8	1	30	1.195	2	1	2	1	5/7	2	1	0
9	1	30	890	2	1	0	1	6/8	2	2	27
10	1	28	940	2	1	2	1	6/8	2	2	5
11	2	30	1.240	2	1	0	2	8/9	2	2	0
12	2	30	1.220	2	1	0	1	3/8	2	2	0
13	2	30	1.155	2	1	0	1	8/9	2	2	0
14	1	30	1.185	1	1	0	1	5/7	2	1	26
15	21	28	710	2	1	1	1	4/8	2	2	29
16	1	28	1.075	1	1	0	1	1/4	2	2	0
17	1	30	725	2	1	4	1	3/5	2	2	47
18	1	30	905	2	1	4	1	4/8	2	2	22
19	1	28	1.075	1	1	0	1	1/4	2	2	30
20	1	29	1.150	2	2	4	1	4/8	2	1	31

* TIPAR: vaginal = 1 cesáreo = 2

* BR: < 24h = 1 > 24h = 2

ANEXOS IX

Grupo II – Controles

PAC	ATB (sim = 1)	DOPA (sim = 1)	DOBU (sim = 1)	MORF (sim = 1)	FENTA (sim = 1)	INDO (sim = 1)
1	2	2	2	2	2	2
2	1	1	2	2	2	2
3	1	1	2	2	2	2
4	1	2	2	2	2	2
5	1	1	1	2	2	1
6	1	1	1	2	2	2
7	2	2	2	2	2	2
8	1	1	2	2	1	1
9	1	2	2	2	2	1
10	2	1	2	2	2	1
11	2	2	2	2	2	2
12	2	2	2	2	2	2
13	2	2	2	2	2	2
14	1	1	1	2	2	1
15	1	1	2	2	1	1
16	1	2	2	2	2	1
17	1	1	1	2	2	1
18	1	1	2	2	2	1
19	2	2	2	2	2	2
20	1	1	1	2	1	1

ANEXOS X

Grupo II – Controles

PAC	CORTISOL 1 (µg/dl)	CORTISOL 2 (µg/dl)	17 – OH 1 (ng/ml)	17 - OH 2 (ng/ml)	TEMPO 1 (horas)	TEMPO 2 (horas)
1	9,17	16,43	44,2	37,2	16	44
2	6,54	8,08	5,32	22,64	12	36
3	2,8	14,26	22,11	22,13	4	30
4	20,12	4,64	37,9	26,6	12	28
5	15,7	6,37	16,81	42,1	16	32
6	9,98	14,04	27,6	22,03	16	32
7	13,04	12,19	20,99	12,62	6	30
8	3,65	0,726	18,16	6,27	10	28
9	14,38	6,57	17,1	16,68	24	44
10	1,19	9,79	20,75	20,7	24	40
11	11,92	6,68	20,47	7,24	12	26
12	6,2	23,86	18,95	7,57	12	26
13	12,92	24,18	16,15	4,15	12	26
14	138,9	136,4	46	49,2	5	18
15	2,17	13,14	11,14	20,04	6	36
16	22,8	9,44	17,12	17,31	16	32
17	3,17	7,23	12,26	54,8	24	40
18	3,17	21,24	4,98	58,3	24	40
19	14,35	20,15	60,7	55,4	8	48
20	1,62	7,49	22,83	29,8	18	36

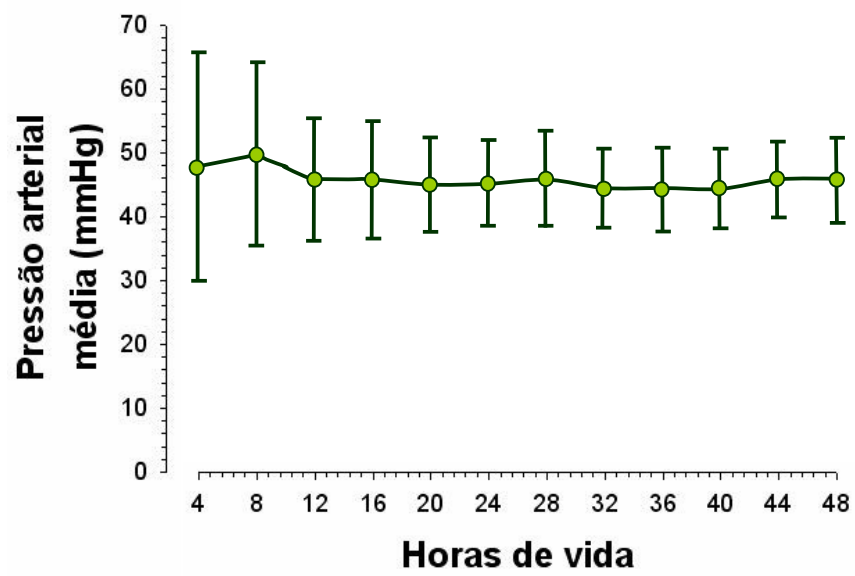
ANEXO XI

Pressão Arterial

VARIÁVEIS	HIPOTENSOS	CONTROLES	P
PAM (04 – 48 h)	N = 15	N = 20	
Máxima	23,5 ± 4,4	56,5 ± 14,8	< 0,001
Mínima	13,3 ± 1,9	38,1 ± 6,9	< 0,001
Média	17,3 ± 2,2	45,8 ± 6,8	< 0,001

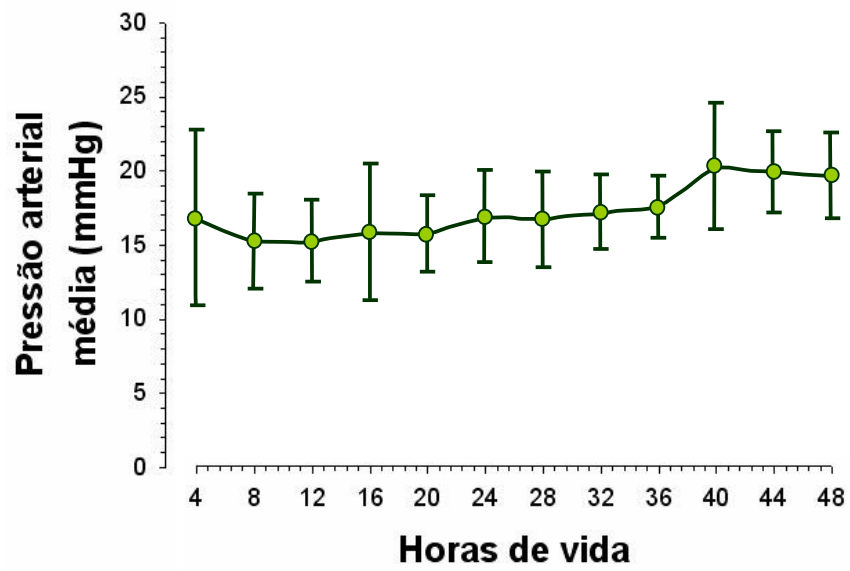
Os dados desta tabela estão descritos em média ± DP.

ANEXO XII

Controles

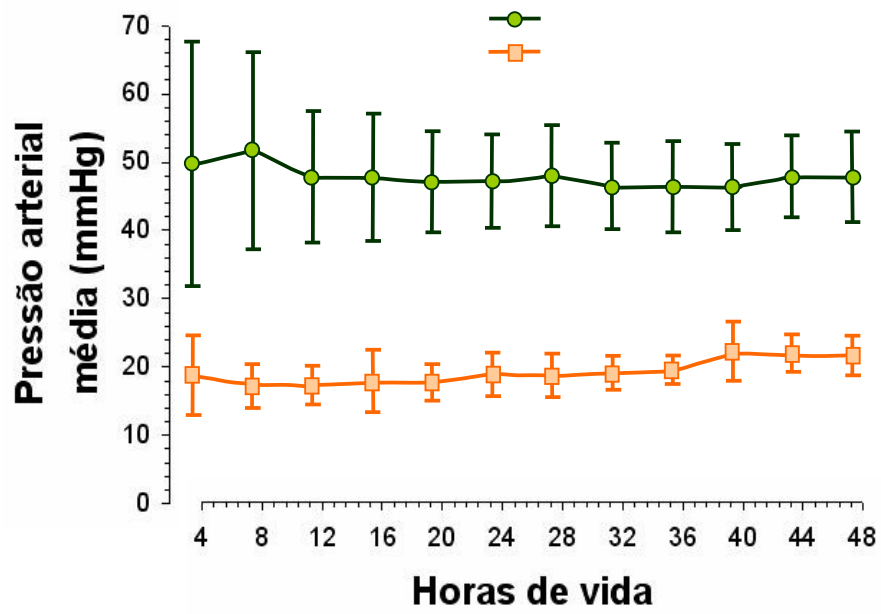
ANEXO XIII

Hipotensão refratária



ANEXO XIV

Grupos 1 e 2



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)