

Alterações Endócrino-Metabólicas do RN de Muito Baixo Peso

Renata Szundy Berardo

RN de extremo baixo peso

- Definição: RN peso <1000g
- Idade gestacional?
- PIG (CIUR) x AIG
- Diferenças na maturidade influenciam no prognóstico



Problemas do RN de extremo baixo peso

- Respiratório
- Cardiovascular
- Sistema Nervoso Central
- Renal
- Oftalmológico
- Gastrointestinal
- Imunológico

Imaturidade dos Sistemas Hormonais

- Adrenal
- Tireóide

Desenvolvimento adrenocortical

• Componentes materno-fetal-placentário

❖ Materno:

- Cortisol materno transmitido passivamente para o feto
- Feedback negativo no eixo HPA fetal

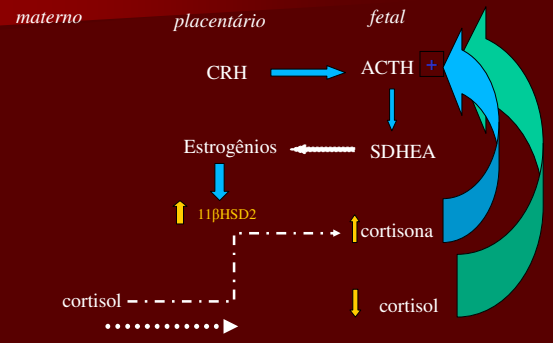
❖ Placentário

- 11 β hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 (11 β HSD2)
- Modula exposição do feto ao cortisol materno
- CRH placentário

❖ Fetal

- Produção pela zona fetal de DHEA e SDHEA
- Cortisol "de novo" a partir de 30 semanas

Desenvolvimento adrenocortical



Desenvolvimento adrenocortical

• Distúrbios intra-uterinos:

❖ Excesso de cortisol materno

- Não amadurece eixo HPA fetal
- Diferenciação celular precoce = hipoplasia

❖ Corioamnionite

- Citocinas inflamatórias
- Amadurecimento precoce do eixo HPA
- Níveis mais altos de cortisol

Função Adrenal

• Ativação adrenal é crítica para manter homeostase em resposta ao stress

- ❖ Regula metabolismo proteico, de carboidratos e lipídeos
- ❖ Mantém resposta vascular
- ❖ Regula água extra-celular
- ❖ Suprime resposta inflamatória
- ❖ Modula SNC

Função Adrenal

• No prematuro

- ❖ Imaturidade do desenvolvimento adrenal
- ❖ Insuficiência adrenal relativa

• Insuficiência Adrenal Relativa

- ❖ Concentração normal de corticóide, porém inadequada ao quadro clínico
- ❖ Resposta ao ACTH diminuída
- ❖ Adultos: cortisol randômico < 15mcg/dl

Função Adrenal

• Valores normais de cortisol no prematuro extremo:

- ❖ Dificuldades na determinação
- ❖ Testes:
 - Consyntropin - doses variáveis (0.1 a 36 mcg/kg)
 - CRH
 - Metirapona e hipoglicemia - inaceitáveis
- ❖ Relação entre valores normais e alterações clínicas

Função Adrenal

- Jett PL et al. Variability of Plasma Cortisol Levels in Extremely Low Birth Weight Infants. J Clin Endocrinol Metab 82: 2921-2925, 1997
 - ❖ PMT demonstram pouca variabilidade no cortisol plasmático ao longo do tempo
 - ❖ Uma medida basal randômica reflete adequadamente a função adrenal

Função Adrenal

- NG PC et al. Reference Ranges and Factors Affecting The Human Corticotropin-Releasing Hormone Test in Preterm Very Low Birth Weight Infants. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(10): 4621-28.
 - ❖ 226 testes de CRH no D7 e D14
 - ❖ Grupos
 - G1 – sem corticóide pré-natal
 - G2- uma ou duas doses
 - G3 – mais de duas doses

Função Adrenal

- Conclusões
 - ❖ ACTH (D7) maior em pacientes em VAF ou VMI e em pacientes cujas mães tiveram hemorragia
 - ❖ No D14 não havia diferença
 - ❖ Cortisol (D7) - G2 < G1, G3 sem diferença
 - ❖ Cortisol (D7) 31% menor em pacientes ventilados e (D14) 25% maior
 - ❖ Corticóide pre-natal- cortisol 1/5 menor
 - ❖ Relação do cortisol (D7) e última dose de dexametasona pré-natal

Percentis para cortisol no D7 em RN prematuros
JCEM 87 (10):4621-4628

Percentil	Grupo 1		Grupo 2	
	0 min	30 min	0 min	30 min
10	96(238)	257 (476)	83 (151)	189 (367)
25	161 (298)	357 (596)	132 (209)	270 (448)
	5,8	12,9	4,7	9,78 mcg/dl
50	286 (383)	513 (766)	221 (300)	404 (559)
75	506 (492)	737 (985)	371 (431)	604 (697)
90	847 (616)	1022 (1234)	589 (597)	866 (850)
				nmol/L

Função Adrenal

- NG PC et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:119-126
 - ❖ Cortisol basal, pico incremento (D7) correlacionado com PAM, PAS e PAD
 - ❖ no D14 diferença havia desaparecido
 - ❖ cortisol <P50 no grupo de hipotensão tinha valor preditivo positivo e especificidade para hipotensão

Percentis para cortisol no D7 em RN prematuros normotensos e com hipotensão

percentil	Grupo1 (n=54)				Grupo 2 (n=71)			
	0	15	30	60	0	15	30	60
3	99	192	270	223	43	86	131	117
10	142	254	340	286	70	128	185	165
25	206	338	431	366	115	191	261	235
50	311	464	561	483	198	299	384	347
75	470	637	730	637	343	467	564	514
90	680	848	925	817	560	697	797	730
97	979	1123	1168	1044	909	1034	1121	1033

Função Adrenal

- Sinais de Insuficiência Adrenal
 - ❖ hipoglicemia
 - ❖ resposta exacerbada à inflamação
 - ❖ hiponatremia com oligúria
 - ❖ disfunção cardiovascular
 - ❖ choque

Função Adrenal

- Insuficiência Adrenal da Prematuridade
 - ❖ resposta hipofisária normal ou exacerbada
 - ❖ Pouca resposta adrenal

Tratamento

Estudos randomizados de hidrocortisona em RN

Referência	Proposta	Desenho	Amostra	Outcome
Bourchier and Weston	Tto hipotensão	Randomizado cego	40	Eficácia similar a dopamina
Watterberg et al	Prevenir BDP	Randomizado Cego	40	Melhor sobrevida sem BDP

➤ Hipotensão resistente a vasopressores pode ser insuficiência adrenal

➤ Altas doses de corticóide não são necessárias para tratamento

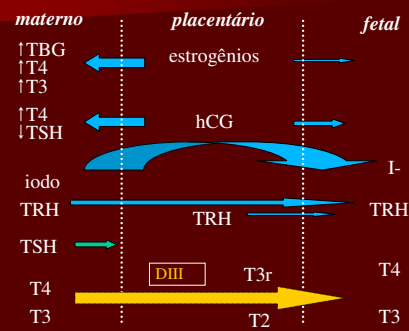
➤ Stress aumenta o cortisol e aumentos sustentados são deletérios; tentar minimizar grau de stress

Desenvolvimento Tireoidiano

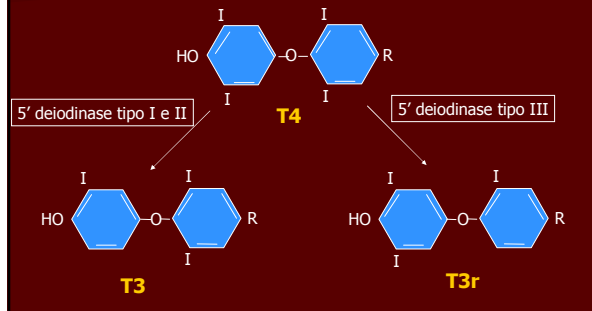
- 7 semanas – T4 livre
- 10-12 semanas – concentração de iodo, hipófise secreta TSH e hipotálamo TRH
- 20 semanas - produção de hormônios
- Amadurecimento progressivo até o termo
- Hormônios tireoidianos necessários para o amadurecimento cerebral, mas não para o metabolismo

Desenvolvimento Tireoidiano

Fisher DA: Endocrinology of fetal development. In Wilson JD, Foster DW

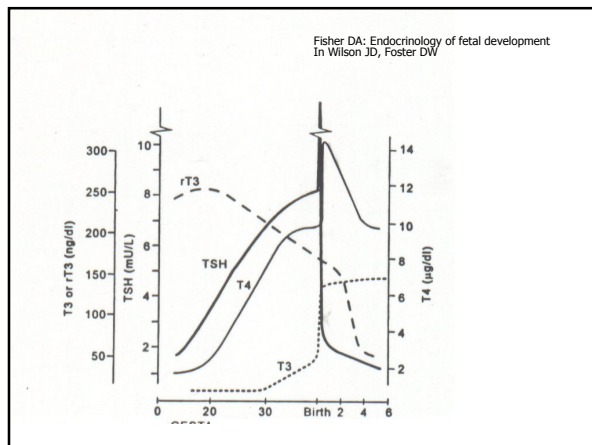


Mecanismo de Deiodação



Função Tireoidiana

- Função Pós – Natal
 - ❖ Pico de TSH 30 minutos após o parto
 - ❖ Aumento de T4 e T3
 - ❖ Redução gradual de T4 e T3 na primeira semana



Função Tireoidiana

- RN extremo baixo peso
 - ❖ pico de TSH atenuado
 - ❖ T3, T4 e T4 livre diminuídos
 - ❖ TBG baixa
 - ❖ conversão diminuída de T4 – T3
 - ❖ produção contínua de produtos inativos

HIPOTIROXINEMIA DA PREMATURIDADE

Função Tireoidiana

- Fatores que influenciam a função tireoidiana em prematuros extremos
 - ❖ eixo hipotalâmico-hipofisário imaturo
 - ❖ biogênese imatura de homônios tireoidianos
 - ❖ necessidades aumentadas subitamente para termogênese, função cardíaca e muscular
 - ❖ interrupção súbita da transferência materna de T4
 - ❖ imaturidade do metabolismo dos HT
 - ❖ efeitos de doenças neonatais
 - ❖ excesso ou deficiência de iodo

Função Tireoidiana

- Screening
 - ❖ Rastrear T4 e TSH
 - ❖ Em casos de hipotireoidismo primário grave o PMT é capaz de produzir TSH suficiente para detecção
 - ❖ Casos leves?
 - ❖ Repetição do screening?

Função Tireoidiana

- Consequências da hipotiroxemia
 - ❖ Alteração de hormônios tireoidianos X desenvolvimento psicomotor
 - 4 estudos reforçam esta idéia
 - ❖ Morbidade e Mortalidade

Sumário de estudos de tratamento

ESTUDO	INTERVENÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS
Vanhole et al	T4 bolus - 20 mcg/kg	Endócrino e clínico	Sem diferença
Van Wassenaer et al	T4 bolus e oral 8 mcg/kg	Desenvolv 24 meses e outcome 5.7 anos	Grupos totais sem diferença Subgrupo <27-29 semanas = melhor
Smith et al	T4 bolus 10mcg/kg e oral 20 mcg/kg	BDP e O2 no d28	Sem diferença em DBP
Biswas et al	T3 - 6 mcg/kg e hidrocortisona 1 mg/kg/dia	Morte ou IMV no d7	Sem diferença

Função Tireoidiana

- Não há evidências que suplementação de hormônio tireoidiano melhore o desenvolvimento neuropsicomotor
- Não há evidências que a suplementação de hormônios tireoidianos não seja necessária em pmt extremo com valores baixos de T4L
- Protocolo variável

