



## **AValiação do impacto da corticoterapia pré-natal em maternidade-escola de referência**

PAULO R. MARGOTTO,<sup>1</sup> MARTA D.R. MOURA,<sup>2</sup> JULIANA T.M. ALVES,<sup>3</sup> ROBERTA T. TALLARICO<sup>3</sup> E DANIELLI F. PEREIRA<sup>4</sup>

### **RESUMO**

**Objetivos.** Descrever a frequência do uso do corticosteroide pré-natal e a avaliar a evolução dos recém-nascidos, comparando-se os desfechos com o tipo de corticosteroide usado.

**Método.** Estudo observacional prospectivo do tipo coorte com neonatos de 26 a 34 semanas, nascidos de agosto de 2007 a julho de 2008. A análise dos dados foi feita com o programa SPSS, versão 16 para o Windows, sendo usado os testes qui ao quadrado, t de Student, razão de risco com intervalo de confiança e regressão logística múltipla. O nível de significância foi 0,05.

**Resultados.** Foram estudadas 187 mães, que conceberam 219 recém-nascidos, das quais 50,3% receberam corticosteroide. A hipertensão ocorreu mais nas gestantes que não receberam corticosteroide. Os recém-nascidos expostos a corticoterapia pré-natal apresentaram significativamente melhores condições ao nascer, menos morbidade como doença da membrana hialina, sepse, hemorragia intraventricular e menor necessidade do uso de ibuprofeno para o fechamento do canal arterial. Não foram observadas diferenças quanto à ocorrência de displasia broncopulmonar, pneumotórax, enterocolite necrosante, uso da ventilação mecânica, uso de surfactante exógeno e morte hospitalar. O corticosteroide pré-natal manteve-se de forma independente quanto ao efeito protetor para melhores condições de nascimento e para a ocorrência da sepse. A betametasona mostrou-se mais eficiente na redução da doença da membrana hialina.

**Conclusão.** Os recém-nascidos submetidos à corticoterapia pré-natal apresentaram melhores condições ao nascer e tiveram menor morbidade.

**Palavras-chave.** Corticosteroide pré-natal; recém-nascido pré-termo; hemorragia intraventricular; doença da membrana hialina; sepse.

### **ABSTRACT**

#### **EVALUATION OF THE IMPACT OF PRENATAL THERAPY WITH CORTICOSTEROIDS IN A REFERRAL MATERNITY SCHOOL**

**Objectives.** To describe the frequency of prenatal corticosteroids use and to evaluate the newborns development, comparing their outcome to the type of corticosteroids they used.

**Method.** It is a cohort-type observational study with neonates from 26 to 34 weeks that were born from August 2007 to July 2008. The data analysis was accomplished by the software SPSS for Windows, version 16, and the chi-squared test, t-Student test, risk ratio with confidence interval and multiple logistic regression were applied. Significance interval was  $p < 0.05$ .

**Results.** In the cohort studied, 187 mothers gave birth to 219 newborns, from which 50.3% received corticosteroids. The pregnant women who were not treated showed significantly more hypertension. The newborns exposed to prenatal corticosteroids presented significantly better conditions at birth and a decrease on hyaline membrane disease, sepsis, intraventricular hemorrhage and decreased need of ibuprofen for the closing of the ductus arteriosus patent. There were no significant differences in the occurrence of bronchopulmonary dysplasia, pneumothorax, necrotizing enterocolitis, mechanical ventilation, use of exogenous surfactant and death during the hospitalization period. The prenatal therapy with corticosteroids remained as an independent protective factor for better conditions at birth and avoiding sepsis. The betametasone showed more efficiency in reducing the hyaline membrane disease.

**Conclusion.** The newborns undergone prenatal therapy with corticosteroids showed better conditions at birth and thrived with less morbidity.

**Key words.** Antenatal corticosteroid; preterm newborn; intraventricular hemorrhage; hyaline membrane disease; sepsis.

<sup>1</sup> Médico, doutor em Perinatologia pelo Centro Latinoamericano de Perinatologia y Desarrollo Humano (CLAP-OPS/OMS-Montevideo-Uruguai). Professor da Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, Distrito Federal (DF), Brasil

<sup>2</sup> Médica assistente, Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul. Professora da Faculdade de Medicina da ESCS, Brasília, DF, Brasil

<sup>3</sup> Graduanda, Faculdade de Medicina, ESCS, Brasília, DF, Brasil

<sup>4</sup> Médica-Residente, Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul, Brasília, DF, Brasil

Correspondência: Paulo R. Margotto. AOS, quadra 5, bloco D, ap. 205, CEP 70.660-054, Brasília, DF. Internet: pmargotto@gmail.com.

Recebido em 19-5-2011. Aceito em 10-6-2011.



## INTRODUÇÃO

Novas tecnologias na assistência aos recém-nascidos pré-termo tem resultado na maior sobrevivência, principalmente entre os recém-nascidos pré-termo extremos.<sup>1</sup> No entanto, as complicações inerentes à prematuridade, como a doença da membrana hialina, a displasia broncopulmonar, a hemorragia intraventricular, a enterocolite necrosante, a retinopatia da prematuridade e sepse continuam.<sup>1</sup> Além disso, persiste nos recém-nascidos pré-termo extremos o deficiente neurodesenvolvimento da criança na idade escolar.<sup>2</sup>

Há pouco mais de quarenta anos, Graham Liggins observou, acidentalmente, que os pulmões das ovelhas prematuras expostas a dexametasona tiveram expansão alveolar que persistiu quatro horas após a morte (pulmões estruturalmente mais maduros).<sup>3</sup> Em 1972, Liggins e Howie<sup>4</sup> publicaram o primeiro estudo randomizado e controlado com uso de duas doses de betametasona no período pré-natal em cada 24 horas com o objetivo de melhorar a função pulmonar de recém-nascidos pré-termo. Este estudo mostrou forte evidência de que o tratamento foi eficaz na prática clínica, isto é, a ocorrência da doença da membrana hialina diminuiu de 25,8% para 9% ( $p = 0,003$ ).

A prática obstétrica começou a mudar após a metanálise de Crowley,<sup>5</sup> que englobou dezoito estudos randomizados de 1972 a 1994, num total de 3.700 recém-nascidos que haviam recebido curso completo de corticosteroide pré-natal, tanto betametasona como dexametasona. A análise estatística evidenciou redução significativa da mortalidade neonatal (40%), da doença da membrana hialina (53%) e da hemorragia intraventricular (52%).

No entanto, essa ainda não é a realidade no Brasil. Albuquerque e colaboradores<sup>6</sup> relataram o uso do corticosteroide em 50,3% em maternidade-escola. Em maternidade não escola do Rio de Janeiro, o uso do corticosteroide pré-natal ocorreu em 1,6% nos recém-nascidos com menos de 28 semanas e 4,3% com 28 a 33 semanas de gestação.<sup>7</sup> Recentemente, a Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal relatou o uso de corticosteroide pré-natal em 60% das pacientes de 24 a abaixo de 35 semanas de gestação.<sup>8</sup>

A despeito do aumento do uso do corticosteroide pré-natal, permanecem ainda alguns questionamentos, como o tipo de corticosteroide a ser usado, se betametasona ou dexametasona.<sup>9</sup>

O presente estudo tem como objetivo descrever a frequência do uso do corticosteroide pré-natal em

uma maternidade-escola de referência do Distrito Federal e a avaliação da evolução clínica de recém-nascidos de 26 semanas a 34 semanas expostos ou não a corticoterapia pré-natal, além da comparação dos desfechos, de acordo com o tipo de corticosteroide pré-natal usado.

## MÉTODO

Realizou-se estudo observacional, tipo coorte, que englobou todos os nascidos na Maternidade-Escola do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), com idade gestacional de 26 a 34 semanas, de 1.º de agosto de 2007 a 31 de julho de 2008.

Excluíram-se os recém-nascidos com malformações congênitas e aqueles cujas mães receberam corticosteroide por outros motivos que não a promoção da maturação fetal.

As variáveis maternas e neonatais foram coletadas em uma ficha-protocolo, sendo as informações colhidas das mães dos recém-nascidos enquanto internadas e dos prontuários médicos disponíveis na maternidade e UTI Neonatal. Analisaram-se doenças maternas, tempo de bolsa rota, idade gestacional, número de consultas pré-natais, uso do corticosteroide pré-natal (apenas um curso) no mínimo seis horas antes do nascimento, Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida, evolução neonatal e mortalidade.

Quanto à evolução clínica neonatal, foram considerados os seguintes eventos: doença da membrana hialina diagnosticada clínica e radiologicamente; uso ou repetição do surfactante em recém-nascidos com menos de 1.250 g de peso (no protocolo da Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul, os recém-nascidos nessa faixa ponderal recebem surfactante dentro dos primeiros vinte minutos de vida<sup>10</sup>); pneumotórax (diagnosticado radiologicamente); uso de ventilação mecânica; displasia broncopulmonar (considera-se a dependência de oxigênio aos 28 dias de vida<sup>11</sup> e com 36 semanas de idade pós-concepção<sup>12</sup>); necessidade do uso de dexametasona de acordo com o protocolo do Serviço;<sup>13</sup> persistência de canal arterial tratado com ibuprofeno de acordo com o protocolo do Serviço;<sup>14</sup> enterocolite necrosante (todos os graus-Bell); sepse diagnosticada com base na evidência de processo infeccioso, com sintomas e sinais e alterações laboratoriais, de acordo com o protocolo do Serviço;<sup>15</sup> todos os graus de hemorragia intraventricular em ecografia transfontanelar realizada por um dos autores (PRM) no 4.º e 14.º dia e na ocasião da alta hospitalar, utilizando-se a

classificação de Papile e colaboradores,<sup>16</sup> modificada por Volpe.<sup>17</sup>

A idade gestacional foi aquela obtida pela data da última menstruação; em sua falta, foi considerada a obtida pela ecografia obstétrica, se realizada antes de treze semanas; havendo diferença maior que uma semana entre a data da última menstruação ou ecografia gestacional, foi considerada aquela obtida pelo exame físico (Ballard, modificado por Constantine e colaboradores).<sup>18</sup>

A reanimação neonatal seguiu as normas da Academia Americana de Pediatria, adotadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>19</sup> – intubação, massagem cardíaca, uso de drogas –, com exceção do uso de balão e máscara, uma vez que, na Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul, usa-se um dispositivo que permite administrar pressão positiva na sala de parto, o reanimador de fluxo contínuo ou CFR (do inglês, *continuous flow reviver*).<sup>20</sup>

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, registro no CEP 034/05.

A análise dos dados foi realizada por meio do programa SPSS, versão 16 para Windows, sendo usados os testes do qui ao quadrado de associação, t-Student, Mann-Whitney e a razão de risco com o intervalo de confiança como medida do risco relativo das diversas variáveis dependentes. A análise de regressão logística foi usada na identificação de variáveis mais fortemente associadas ao Apgar igual ou inferior a 3 no 5.º minuto e à ocorrência de sepse.

## RESULTADOS

No período de agosto de 2007 a julho de 2008, 187 mães conceberam 219 recém-nascidos com idade gestacional de 26 a 34 semanas, das quais 50,3% receberam corticosteroide no período pré-natal. A tabela 1 reúne as principais características das gestantes estratificadas, segundo terem recebido ou não corticosteroide pré-natal, evidenciando diferença significativa quanto à hipertensão arterial (mais no grupo sem corticosteroide). A tabela 2 mostra as características dos recém-nascidos estratificados segundo as mães terem recebido ou não corticosteroide pré-natal, não havendo diferença entre os grupos.

Tabela 1. Características das mães avaliadas, estratificadas segundo a administração ou não de corticosteroide no período pré-natal

Variáveis	Todas as mães n = 187	Com corticosteroide n = 94	Sem corticosteroide n = 93	p
Consultas pré-natais (≥ 4); n (%)	84 (44,9)	48 (25,7)	36 (19,2)	0,68
N.º de gestações anteriores; média ± DP*	1,97 ± 1,19	1,91 ± 1,11	2,03 ± 1,28	0,50
Bolsa rota superior a 24 horas; n (%)	54 (28,8)	29 (53,7)	25(46,3)	0,94
Parto cesáreo; n (%)	108 (57,8)	58 (53,7)	50 (46,3)	0,27
Idade materna; média ± DP	25,9 ± 7,2	26,1 ± 7,1	25,9 ± 7,2	0,79
Gemelaridade; n (%)	32 (17,1)	21 (11,2)	11(5,9)	0,10
Hipertensão materna; n (%)	81 (43,3)	31(38,3)	50 (61,7)	0,004

\*DP – Desvio-padrão.

Tabela 2. Características das crianças avaliadas, estratificadas segundo as mães terem recebido ou não corticosteroide no pré-natal

Variáveis	Todas as crianças n = 219	Com corticosteroide n = 115	Sem corticosteroide n = 104	p
Peso (g); média ± DP*	1234,5 ± 364,8	1249,2 ± 362,3	1218,3 ± 368,5	0,66
Idade gestacional (semanas); média ± DP	30,2 ± 2,3	30,4 ± 2,1	30,1 ± 2,5	0,31
Sexo feminino; n (%)	104 (47,5)	53 (46,0)	51 (49)	0,66

\*DP – Desvio-padrão.



A evolução clínica dos recém-nascidos é mostrada na tabela 3, separadas segundo a mãe ter recebido ou não corticosteroide na fase pré-natal. Os recém-nascidos expostos à corticoterapia nasceram em melhores condições, apresentaram menos doença da membrana hialina, hemorragia intraventricular e sepse e menor necessidade do uso de ibuprofeno

para o fechamento do canal arterial. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à necessidade de ventilação mecânica, ao uso de surfactante, se persistiram em ventilação mecânica, se houve ocorrência de pneumotórax, enterocolite necrosante, uso de corticosteroide pós-natal, displasia broncopulmonar e óbito.

Tabela 3. Evolução clínica no período neonatal das crianças cujas mães receberam ou não corticosteroide pré-natal

Variáveis	Todas as crianças n = 219	Com corticosteroide n = 115	Sem corticosteroide n = 104	Risco relativo (IC* 95%)	p
Apgar no 5.º minuto ≤ 3	30 (13,6) <sup>†</sup>	10 (8,6)	20 (19,2)	0,45 (0,22-0,92)	0,02
Uso de drogas	16 (7,3)	6 (5,2)	10 (9,6)	0,54 (0,20-1,44)	0,21
Uso de surfactante	39 (17,8)	24 (20,9)	15 (14,4)	1,45 (0,80-2,61)	0,21
Sepse	119 (54,3)	52 (45,7)	67 (64,4)	0,71 (0,56-0,91)	0,004
Enterocolite necrosante	12 (5,5)	7 (6,1)	5 (4,8)	1,27 (0,41-3,87)	0,67
Uso do ibuprofeno	25 (11,4)	8 (7)	17 (16,3)	0,43 (0,19-0,94)	0,02
Pneumotórax	13 (5,6)	8 (7)	5 (4,8)	1,45 (0,49-4,28)	0,52
Dependência de O <sub>2</sub> aos 28 dias	30 (12,2)	14 (12,2)	16 (15,4)	0,79 (0,41-1,54)	0,49
Dependência de O <sub>2</sub> com 36 semanas	22 (10)	12 (10,4)	10 (9,6)	1,21 (0,86-1,70)	0,84
Ventilação mecânica	84 (38,4)	48 (41,7)	36 (34,6)	1,35 (0,78-2,34)	0,28
Uso de dexametasona pós-natal	23 (10,5)	10 (8,7)	13 (12,5)	0,70 (0,32-1,52)	0,36
Hemorragia intraventricular (todos os graus)	34 (15,5)	12 (10,4)	22 (21,2)	0,49 (0,26-0,95)	0,04
Doença da membrana hialina	141 (64,4)	64 (55,7)	77 (74)	0,75 (0,62-0,92)	0,04
Óbito	30 (13,7)	15 (13)	15 (14,4)	0,90 (0,47-1,76)	0,77

\*IC – Intervalo de confiança. <sup>†</sup>Valores expressos em n (%).

Para avaliar as variáveis associadas às condições de nascimento, usou-se Apgar igual ou menor que 3 no 5.º minuto como variável dependente e aplicou-se uma regressão logística. As variáveis independentes foram aquelas que se associaram individualmente ao Apgar igual ou menor que 3 no 5.º minuto: corticosteroide, hipertensão materna, tipo de parto. Dentre as que permaneceram no modelo, pode-se dizer que

o uso do corticosteroide pré-natal foi um preditor significativo para a não ocorrência de Apgar igual ou menor que 3 e que a hipertensão materna representou um fator de risco (tabela 4).

No caso da sepse neonatal, a variável dependente foi a ocorrência de sepse, e as variáveis que, de forma individual, se associaram significativamente à sepse (corticosteroide, Apgar no 1.º minuto, Apgar

no 5.º minuto, reanimação, uso do reanimador de fluxo contínuo ou CFR, necessidade de intubação na sala de parto, uso de drogas para a reanimação, Apgar igual ou menor que 3 no 5.º minuto) entraram no modelo de regressão logística. As duas variáveis que permaneceram no modelo foram o corticosteroide pré-natal, que traduziu a diminuição da sepse nos recém-nascidos expostos a essa terapia, e a

intubação que constituiu um fator de risco (tabela 5).

Para verificar possíveis influências do tipo de corticosteroide usado nos resultados neonatais, foram analisados os dois tipos – betametasona e dexametasona – usados no período pré-natal, e observou-se que a betametasona mostrou-se, em relação à dexametasona, muito mais eficaz na redução da doença da membrana hialina (tabela 6).

Tabela 4. Regressão logística das variáveis associadas com os valores de Apgar do 5.º minuto

Variáveis	Odds ratio	IC* (95%)	p
Corticosteroide no pré-natal	0,427	0,183-0,995	0,049
Hipertensão arterial materna	2,382	1,003-5,65	0,049

\*IC – Intervalo de confiança.

Tabela 5. Regressão logística das variáveis associadas com sepse neonatal

Variáveis	Odds ratio	IC* (95%)	p
Corticosteroide no pré-natal	0,545	0,304-0,978	0,042
Necessidade de intubação	2,789	1,350-5,765	0,006

\*IC – Intervalo de confiança.

Tabela 6. Evolução clínica no período neonatal das crianças cujas mães receberam betametasona ou dexametasona no pré-natal

Variáveis	Todas as crianças n = 115	Betametasona n = 72	Dexametasona n = 43	Risco relativo (IC* 95%)	p
Uso de surfactante	24 (20,9) <sup>†</sup>	12 (16,6)	12 (27,9)	0,60 (0,29-1,21)	0,15
Apgar no 5.º minuto (≤ 3)	10 (8,69)	6 (8,3)	4 (9,3)	0,90 (0,27-3,0)	0,85
Uso de drogas	6 (5,2)	4 (5,5)	2 (4,6)	1,19 (0,23-6,25)	0,83
Sepse	52 (45,2)	36 (50)	16 (37,2)	1,34 (0,86-2,11)	0,18
Enterocolite necrosante	7 (6,1)	6 (8,3)	1 (2,3)	3,58 (0,45-28,77)	0,19
Uso do ibuprofeno	8 (6,9)	5 (6,8)	3 (7)	1,0 (0,25-3,96)	0,99
Pneumotórax	8 (7)	4 (5,5)	4 (9,3)	0,60 (0,16-2,27)	0,44
Dependência de O <sub>2</sub> aos 28 dias	14 (12,2)	8 (11,1)	6 (13,9)	0,80 (0,30-2,14)	0,65
Dependência de O <sub>2</sub> com 36 dias	12 (10,4)	6 (8,3)	6 (13,9)	0,60 (0,217-1,74)	0,34
Ventilação mecânica	48 (41,7)	29 (40,2)	19 (44,1)	0,91 (0,59-1,41)	0,68
Uso de dexametasona pós-natal	10 (8,62)	6 (8,3)	4 (9,3)	0,90 (0,27-3,09)	0,86
Hemorragia intraventricular (todos os graus)	13 (11,5)	7 (9,7)	6 (13,9)	0,70 (0,25-1,94)	0,80
Doença da membrana hialina	64 (55,2)	29 (40,2)	35 (81,4)	0,49 (0,36-0,68)	0,003
Óbito	15 (13)	9 (12,5)	6 (13,9)	0,90 (0,34-2,34)	0,82

\*IC – Intervalo de confiança. <sup>†</sup>Valores expressos em n (%).



## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo de coorte observacional prospectivo, que engloba os recém-nascidos vivos de 26 semanas a 34 semanas na Maternidade-Escola do Hospital Regional da Asa Sul mostraram que o uso de corticosteroide pré-natal ocorreu em 50,3%, percentual dentro dos publicados na literatura nacional (50-60%).<sup>6,8</sup> Mesmo nos países desenvolvidos, há variação entre os centros. No Canadá, foi observado o uso de corticosteroide pré-natal em 59% das gestantes de 24 a 34 semanas de gestação.<sup>21</sup>

As mães que não receberam corticosteroide pré-natal tiveram significativamente mais hipertensão arterial em relação às mães que fizeram uso daquele medicamento. No primeiro estudo randomizado de Liggins e Howie,<sup>4</sup> há sugestão de que o uso do corticosteroide em gestante com hipertensão arterial propiciaria a morte fetal. Esse achado teve influência em muitos clínicos na decisão da corticoterapia para a maturação fetal nas pacientes hipertensas.<sup>22</sup> No entanto, Amorim e colaboradores,<sup>23</sup> em um ensaio prospectivo, duplo-cego e randomizado, que envolveu 218 gestantes em grave estado de pré-eclâmpsia, de 26 a 34 semanas, mostrou que o uso da corticoterapia pré-natal diminuiu significativamente a ocorrência de doença da membrana hialina, hemorragia intraventricular, canal arterial e infecção perinatal e morte neonatal, sem aumento do risco de natimorto.

As crianças expostas à corticoterapia antenatal realizada neste estudo nasceram em melhores condições, quando avaliadas pelo Apgar de 5 minutos, igual ou inferior a 3, com necessidade de menor uso de drogas. Gardner e colaboradores<sup>24</sup> relataram que, nos recém-nascidos com peso ao nascer menor que 1.000 g, o uso do corticosteroide pré-natal foi um forte preditor de índice de Apgar acima de 3 no primeiro minuto e acima de 6 no quinto minuto, após controle das variáveis idade gestacional, peso ao nascer, valores de gases no sangue do cordão. As razões para melhores condições ao nascer das crianças cujas mães receberam corticoterapia antenatal parecem estar relacionadas ao efeito de maturação do sistema enzimático específico e dos órgãos. Alguns efeitos ocorrem dentro de horas após a administração de corticosteroide.

De todas as causas de morbidade relacionadas à prematuridade, a doença da membrana hialina é uma das mais comuns, e a redução da sua incidência foi considerada um dos primeiros benefícios da corticoterapia pré-natal.<sup>4,5</sup> Evidências em animais indicam ter a corticoterapia uma ação por via de estímulo do

desenvolvimento estrutural e aumento da produção e secreção do surfactante pulmonar por meio da indução dos pneumócitos II, células produtoras de surfactante pulmonar.<sup>25</sup> Egberts e colaboradores<sup>26</sup> evidenciaram que o corticosteroide pré-natal reduziu o risco de ocorrência de doença da membrana hialina tão eficazmente quanto o surfactante pulmonar exógeno profilático ao nascimento. A implicação do custo dessas duas intervenções na prevenção da doença da membrana hialina é obviamente significativa. No presente estudo, houve diminuição significativa da doença da membrana hialina no grupo exposto ao corticosteroide pré-natal ( $p < 0,004$ ), sendo necessário o tratamento de cinco gestantes para evitar a doença da membrana hialina. Entretanto, os autores não evidenciaram diferenças quanto a outras variáveis alusivas ao sistema respiratório, à dependência de oxigênio aos 28 dias e com 36 semanas de idade gestacional pós-concepção, assim como ao uso do surfactante pulmonar exógeno nos recém-nascidos que persistiram em ventilação mecânica. No serviço neonatal do Hospital Regional da Asa Sul, todos os recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.250 g recebem surfactante na sala de parto, dentro dos primeiros vinte minutos de vida.<sup>10</sup>

O presente estudo evidenciou que a sepse neonatal ocorreu com frequência significativamente menor no grupo que usou corticosteroide pré-natal ( $p < 0,004$ ), diferente do que foi relatado no estudo da Rede Brasileira de Neonatologia,<sup>8</sup> Gunkel e Mitchell<sup>27</sup> e Tanuri e colaboradores,<sup>28</sup> que mostraram aumento significativo de infecção no grupo exposto à corticoterapia pré-natal. No modelo de regressão logística, o uso terapêutico de corticosteroide pré-natal permaneceu como fator protetor, e a necessidade de intubação, como fator de risco. Não houve diferença entre os grupos expostos e não expostos a corticoterapia quanto à rotura prematura de membranas acima de 24 horas.

No estudo de Vermillion e colaboradores,<sup>29</sup> a ocorrência da sepse neonatal foi significativamente maior no grupo que recebeu cursos múltiplos ( $p < 0,001$ ), estando associada significativamente com corioamnionite ( $p < 0,004$ ) e endometrite ( $p < 0,004$ ), o que não ocorreu com o uso de curso simples. Em quinze ensaios controlados com mais de 1.440 gestantes com rotura prematura de membranas, Harding e colaboradores<sup>30</sup> não evidenciaram aumento da infecção neonatal (risco relativo = 1,05; IC 95% = 0,66-1,68) com o uso de corticosteroide. Crowley<sup>31</sup> e Albuquerque e colaboradores<sup>6</sup> também

não evidenciaram aumento do número de infecções neonatais quanto às gestantes que fizeram uso de corticosteroide (*odds ratio* = 0,84; IC 95% = 0,57-1,23 e risco relativo = 0,88; IC 95% = 0,54-1,43 respectivamente). Para as pacientes com rotura prematura de membranas, Crowley<sup>31</sup> também não relatou aumento do número de infecções neonatais (*odds ratio* = 0,82; IC 95% = 0,42-1,60).

A diminuição da ocorrência da sepse neonatal tem importantes implicações no seguimento, com diminuição do neurodesenvolvimento adverso.<sup>32</sup> Linder e colaboradores<sup>33</sup> relataram aumento de oito vezes mais a incidência de hemorragia intraventricular nos recém-nascidos pré-termo com sepse precoce. Glass e colaboradores<sup>34</sup> evidenciaram associação significativamente entre infecção neonatal recorrente e lesão da substância branca, (*odds ratio* = 10,9; IC 95% = 2,5-47,6;  $p < 0,003$ ) e essa associação manteve-se significativa após ajuste para a idade gestacional e presença da displasia broncopulmonar ( $p < 0,043$ ).

Houve menor necessidade do uso de ibuprofeno no fechamento do canal arterial nos recém-nascidos expostos a corticoterapia ( $p < 0,02$ ). Clyman e colaboradores<sup>35</sup> relataram menor incidência de canal arterial clinicamente significante no grupo de pré-termo cujas mães usaram de betametasona no período pré-natal ( $p < 0,02$ ). O mecanismo de ação envolvido parece advir do efeito dos corticosteroides na diminuição da sensibilidade induzida por corticosteroide à prostaglandina, que mantém a patência ductular.<sup>35</sup>

O uso do corticosteroide pré-natal nessa coorte mostrou ser significativamente protetor contra hemorragia intraventricular em todos os graus ( $p < 0,04$ ), sendo necessário tratar nove mães para evitar hemorragia intraventricular. Outras pesquisas<sup>5,36,37</sup> relataram diminuição da hemorragia intraventricular com uso da corticoterapia pré-natal. Linder e colaboradores<sup>33</sup> relataram menor risco de hemorragia intraventricular grave para cada dose de corticosteroide pré-natal (*odds ratio* = 0,52; IC 95% = 0,30-0,90). O uso de corticoterapia pré-natal e o uso mais precoce de surfactante alveolar pulmonar foram os dois grandes pilares na redução de todos os graus de hemorragia intraventricular no estudo sobre vigilância interdisciplinar de condições associadas à hemorragia intraventricular em recém-nascido com peso abaixo de um quilograma ao nascer.<sup>38</sup>

Os estudos da Rede Brasileira de Neonatologia<sup>8</sup>, Tanuri e colaboradores<sup>28</sup> e Albuquerque e colaboradores<sup>6</sup> não mostraram diminuição da hemorragia intraventricular com uso da corticoterapia pré-natal.

Os prováveis mecanismos envolvidos seriam a aceleração da diferenciação das células neuronais e a promoção da maturação dos vasos sanguíneos na matriz germinativa.<sup>36</sup> Em uma análise multivariada, após controle para a idade gestacional nos recém-nascidos com peso abaixo de 1.500 g ao nascer, únicos e com apresentação cefálica, Riskin e colaboradores<sup>39</sup> relataram haver associação significativa com a hemorragia intraventricular com o não uso de esteroide pré-natal (*odds ratio* = 2,7; IC 95% = 2,12-3,45). A ocorrência da hemorragia intraventricular não complicada, isto é, sem envolvimento parenquimatoso e sem hidrocefalia pós-hemorragica, pode afetar o volume cortical, com redução de 16% da substância cinzenta cortical ao termo, devido à perda das células precursoras astrocísticas causada pela hemorragia intraventricular e pela destruição da matriz germinativa.<sup>40</sup> Assim, a diminuição de todos os graus de hemorragia intraventricular é o efeito de maior importância no uso da corticoterapia pré-natal.

Neste estudo, não se observou diferença entre os grupos expostos ou não à corticoterapia quanto à morte neonatal, como nos estudos de Albuquerque e colaboradores<sup>6</sup> e Tanuri e colaboradores.<sup>28</sup> No entanto, a maioria dos estudos mostrou diminuição numérica significativa da morte neonatal.<sup>4,5,8</sup> No presente estudo, avaliaram-se também possíveis diferenças entre os corticosteroides comumente usados, betametasona e dexametasona, para melhor compreensão do seu uso em nosso meio. No estudo original de Liggins e Howie,<sup>4</sup> a betametasona foi usada em virtude de este corticosteroide alcançar níveis fetais por volta de 30% dos teores maternos. A dexametasona e betametasona diferem apenas na orientação do grupo metil na posição C-16, sendo a configuração alfa na dexametasona e beta na betametasona.<sup>41</sup> No entanto, a dexametasona é cinco vezes mais potente que a betametasona nos efeitos não genômicos.<sup>41</sup> No presente estudo, a ocorrência da doença da membrana hialina foi significativamente menor no grupo da betametasona, como relatado por Feldman e colaboradores,<sup>42</sup> que evidenciaram ainda menor incidência de displasia broncopulmonar. Tem sido demonstrado em estudo em animais que a betametasona é duas a três vezes mais potente que a dexametasona na promoção da maturação pulmonar.<sup>43</sup> Observou-se, na presente pesquisa, menor tendência de apresentar pneumotórax e dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós-concepção no grupo que recebeu corticoterapia antenatal. No entanto, Bar-Lev e colaboradores<sup>44</sup> e Elimian e



colaboradores<sup>41</sup> não relataram diferenças significativas entre a ocorrência de doença da membrana hialina e necessidade de ventilação mecânica entre os grupos expostos a betametasona ou a dexametasona. A proteção da corticoterapia pré-natal contra hemorragia intracraniana conferida na presente investigação ocorreu igualmente com o uso da betametasona e da dexametasona, semelhante ao descrito por Bar-Lev e colaboradores,<sup>44</sup> Baud e colaboradores<sup>45</sup> e Feldman e colaboradores.<sup>42</sup> No entanto, Lee e colaboradores<sup>46</sup> relataram maior propensão à ocorrência de hemorragia intraventricular com o uso da dexametasona (*odds ratio* ajustada = 1,21; IC 95% = 0,93-1,59), diferente de Elimian e colaboradores,<sup>41</sup> que mostraram significativo aumento da hemorragia intraventricular, em todos os graus, com uso da betametasona (*odds ratio* = 2,97; IC 95% = 1,22-7,24). Os autores explicam que esse achado pode ter ocorrido em razão da potência, duração da exposição e resposta fetal após a exposição à dexametasona.

Quanto à mortalidade, nesta corte estudada, não houve diminuição da mortalidade, tanto no grupo com betametasona como no grupo da dexametasona. Lee e colaboradores<sup>46</sup> evidenciaram significativamente haver maior risco de morte neonatal com a exposição à dexametasona (risco relativo = 1,66; IC 95% = 1,07-2,57). A metanálise de Crowley<sup>5</sup> evidenciou significativa redução na mortalidade com uso de betametasona (risco relativo de 0,47; IC 95% = 0,35-0,62), mas não com a dexametasona (risco relativo de 0,60; IC 95% = 0,62-1,57) em comparação com os controles não expostos à corticoterapia pré-natal. No entanto, Elimian e colaboradores<sup>41</sup> não evidenciaram diferença entre os dois corticosteroides quanto à mortalidade neonatal.

A menor ocorrência de doença da membrana hialina observada neste estudo com o uso da betametasona, associado a dados conflitantes de outros estudos, torna necessário estudo clínico randomizado controlado para diferenciar o efeito da betametasona e dexametasona, tanto no feto como no recém-nascido. No momento, as evidências são insuficientes para indicar um ou outro corticosteroide para o tratamento da gestante em risco de parto prematuro. A dexametasona tem outros benefícios adicionais, como menor custo e maior disponibilidade.<sup>41</sup> Nos países com limitados recursos financeiros e neonatais, a dexametasona é o único corticosteroide disponível, e é nesses países que a corticoterapia pré-natal teria maior impacto nos resultados neonatais.<sup>47</sup>

O presente estudo apresenta limitações por ser

observacional e não um ensaio clínico. À luz dos conhecimentos atuais, seria antiético randomizar gestantes de risco para o parto prematuro para receber ou não corticosteroides no período pré-natal, uma vez que essa prática obstétrica é uma das mais convincentes.<sup>25</sup>

Concluindo-se, nos resultados desta corte, observou-se baixo índice do uso do corticosteroide pré-natal em nosso meio, apesar de ser considerado por Avery<sup>48</sup> como uma intervenção mais fisiológica do que medicamentosa. As melhores condições ao nascer, a menor ocorrência da doença da membrana hialina, a menor necessidade do uso de ibuprofeno para o fechamento do canal arterial, a menor ocorrência da sepse neonatal e hemorragia intraventricular são evidências suficientes do benefício da corticoterapia pré-natal. A base científica para essa prática é extensa e convincente.<sup>25</sup>

## CONFLITOS DE INTERESSES

Nada a declarar pelos autores.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Ana Cláudia de Aquino Dantas, Carlos Eduardo Araújo Fairad, Cássio R. Borges, Elaine Cristina R. Moura e Flávia Watusi de Faria, graduandos da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) por sua participação, e ao apoio das equipes médica e da enfermagem da UTI Neonatal e da Maternidade do Hospital Regional da Asa Sul na realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics*. 2009;123:445-50.
2. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M; EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352:9-19.
3. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1969;45:515-23.
4. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50:515-25.
5. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000065.
6. Albuquerque ICC, Amorim MMR, Meneses J, Santos LKC. Avaliação do impacto da corticoterapia antenatal

- para aceleração da maturidade pulmonar fetal nos recém-nascidos em Maternidade-Escola brasileira. *RBGO*. 2002;24:655-61.
7. Silva LK, Costa TP, Reis AF, Iamada NO, Azevedo AP, Albuquerque CP. Avaliação da qualidade da assistência hospitalar obstétrica: uso de corticóides no trabalho de parto prematuro. *Cad Saúde Pública*. 1999;15:817-29.
8. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:277-84.
9. Brownfoot F, Crowther C, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006764.
10. Margotto PR. Surfactante pulmonar. In: Margotto PR (ed.). *Assistência ao recém-nascido de risco*. 3.<sup>a</sup> edição. Brasília: ESCS (no prelo).
11. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 2):819-23.
12. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82:527-32.
13. Margotto PR. Displasia broncopulmonar. In: Margotto PR (ed.). *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*. 3.<sup>a</sup> edição. Brasília: ESCS (no prelo).
14. Serafin VS, Moreira ACG, Margotto PR. Persistência do canal arterial. In: Margotto PR (ed.). *Assistência ao recém-nascido de risco*. 3.<sup>a</sup> edição. Brasília: ESCS (no prelo).
15. Margotto PR, Vieira MG, Rocha MD. Infecções bacterianas. In: Margotto PR (ed.). *Assistência ao recém-nascido de risco*. 3.<sup>a</sup> edição. Brasília: ESCS (no prelo).
16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529-34.
17. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. *Neuropathology and pathogenesis*. *Clin Perinatol*. 1989;16:361-86.
18. Constantine NA, Kraemer HC, Kendall-Tackett KA, Bennet FC, Tyson JE, Gross RT. Use of physical and neurologic observations in assessment of gestational age in low birth weight infants. *J Pediatr*. 1987;110:921-8.
19. Guinsburg R, Almeida MFB. Reanimação neonatal: conduta 2006. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/show\\_item2.cfm?id\\_categoria=24&id\\_detalhe=421&tipo\\_detalhe=s](http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=24&id_detalhe=421&tipo_detalhe=s) [acesso 1 out 2009].
20. Resende JG. CFR - um novo equipamento para ressuscitação respiratória. *J Pediatr (Rio J)*. 1994;70:354-8.
21. Chien L, Ohlsson A, Seshia MM, Boulton J, Sankaran K, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Variations in antenatal corticosteroid therapy: a persistent problem despite 30 years of evidence. *Obstet Gynecol*. 2002;99:401-8.
22. Bloom SL, Leveno KJ. Corticosteroid use in special circumstances: preterm ruptured membranes, hypertension, fetal growth restriction, multiple fetuses. *Clin Obstet Gynecol*. 2003;46:150-60.
23. Amorim MM, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1283-8.
24. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 grams: the effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 1995;85:170-4.
25. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
26. Egberts J, de Winter P, Sedin G, de Kleine MJ, Broberger U, van Bel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 week's gestation: a randomized trial. *Pediatrics*. 1993;92:768-74.
27. Gunkel JH, Mitchell BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:281-5.
28. Tanuri C, Breuel PAF, Cunha LM, Pellegrini JB, Kenj G, Sadeck LSR. Uso de corticosteróide antenatal e evolução neonatal em recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g (resumo). *Anais. XIX Congresso Brasileiro de Perinatologia*, 25 a 28 de novembro de 2007.
29. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roak J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:320-7.
30. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:131-9.
31. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopment and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357-65.
33. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e590-5.
34. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2008;122:299-305.
35. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of beta-methasone for prevention of patient ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1981;98:123-6.
36. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr*. 1995;126:272-9.
37. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Van Marter L. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated



- low birth weight newborns. *Pediatrics*. 1993;91:1083-8.
38. Obladen M, Metzke B, Henrich W, Aktas A, Czernik C, Schulz-Baldes A. Interdisciplinary surveillance of intraventricular haemorrhage associated conditions in infants < 1000 g. *Acta Paediatr*. 2008;97:731-7.
39. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol*. 2008;112:21-8.
40. Vasileiadis GT, Gelman N, Han VK, Williams LA, Mann R, Bureau Y, et al. Uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. *Pediatrics*. 2004;114:e367-72.
41. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110:26-30.
42. Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birth-weight neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:284.e1-4.
43. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:842-5.
44. Bar-Lev MR, Maayan-Metzger A, Matok I, Heyman Z, Sivan E, Kuint J. Short-term outcomes in low birth weight infants following antenatal exposure to betamethasone versus dexamethasone. *Obstet Gynecol*. 2004;104:484-8.
45. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999;341:1190-6.
46. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006;117:1503-10.
47. Murphy KE. Betamethasone compared with dexamethasone for preterm birth: a call for trials. *Obstet Gynecol*. 2007;110:7-9.
48. Avery ME. Historical overview of antenatal steroid use. *Pediatrics*. 1995;95:133-5.